

VOLUME 3

II TRATTAMENTO
del CARCINOMA MAMMARIO
con ABEMACICLIB:
ESPERIENZE di PRATICA
CLINICA

A cura di Lucia Del Mastro, Fabio Puglisi

VOLUME 3

IL TRATTAMENTO
del CARCINOMA MAMMARIO
con ABEMACICLIB:
ESPERIENZE di PRATICA
CLINICA

A cura di Lucia Del Mastro, Fabio Puglisi

Il trattamento del carcinoma mammario con abemaciclib: esperienze di pratica clinica

Volume 3

Lucia Del Mastro, Fabio Puglisi

Supplemento n°5 a Impact Factor News n°6 - anno 2020
Periodico bimestrale
Registrazione del Tribunale di Genova n. 44 del 13/12/1999
ISSN Stampa 2611-0059 - ISSN Online 2611-0067

Forum Service Editore
Redazione
Via M. Piaggio, 17/8 - 16122 Genova
tel 010 837941 - fax 010 83794261
info@forumservice.net
www.forumservice.net

© 2021 Forum Service Editore s.r.l.
Via M. Piaggio, 17/8 - 16122 Genova

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte del libro può essere riprodotta o diffusa senza il permesso scritto dell'editore.

Editors

Lucia Del Mastro

*U.O. Breast Unit,
IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova
Dipartimento di Medicina Interna e Specialità
Mediche, Università degli Studi di Genova*

Fabio Puglisi

*Dipartimento di Oncologia Medica, IRCCS,
Centro di Riferimento Oncologico, Aviano
Dipartimento di Area Medica,
Università degli Studi di Udine*

Autori

Vittoria Barberi

*Oncologia Medica 1; IRCCS Istituto Nazionale Tumori
I.F.O. Regina Elena, Roma*

Franco Bassan

*Dipartimento di Oncologia AULSS7 Pedemontana,
Bassano del Grappa (VI)*

Laura Biganzoli

*Dipartimento di Oncologia, U.O.C. Oncologia Medica,
Nuovo Ospedale di Prato*

Alessandra Fabi

*Oncologia Medica 1, IRCCS Istituto Nazionale Tumori
I.F.O. Regina Elena, Roma*

Vittoria Fotia

Oncologia Medica, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Alessia Guarnera

*Dipartimento NESMOS, Ospedale Sant'Andrea,
Università La Sapienza, Roma*

Flavia Jacobs

*U.O. di Oncologia Medica, Humanitas Clinical
and Research Center, Rozzano (MI)*

Vita Leonardi

U.O.C. Oncologia Medica, ARNAS Civico, Palermo

Vito Lorusso

U.O. di Oncologia Medica, IRCCS Giovanni Paolo II, Bari

Giulia Mammone

*Divisione di Oncologia Medica "B", Policlinico Umberto I,
Università La Sapienza di Roma*

Federico Piacentini

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Materno-Infantili e dell'Adulto,
Università di Modena e Reggio Emilia -
Divisione di Oncologia Medica,
Azienda Universitaria Policlinico di Modena*

Marianna Sirico

*Unità Operativa di Patologia Mammaria
e Ricerca Traslationale,
Azienda Socio-Sanitaria Territoriale di Cremona*

Rosalba Torrisi

*U.O. di Oncologia Medica, Humanitas Clinical
and Research Center, Rozzano (MI)*

Redazione scientifica

Chiara Molinelli

*U.O. Oncologia Medica 2,
IRCCS Ospedale Policlinico San Martino,
Genova*

Indice

Introduzione	7
Caso clinico 1	
Utilizzo di abemaciclib nella paziente ormono-resistente	9
Caso clinico 2	
Utilizzo di abemaciclib in popolazioni speciali: la paziente anziana	13
Caso clinico 3	
Abemaciclib nella paziente in pre-menopausa metastatica <i>ab initio</i>	17
Caso clinico 4	
Abemaciclib e fulvestrant in paziente ormono-resistente	21
Caso clinico 5	
Carcinoma mammario ormono-resistente: abemaciclib e fulvestrant o chemioterapia?	27
Caso clinico 6	
Il trattamento del carcinoma mammario con abemaciclib in paziente con localizzazioni viscerali	31
Caso clinico 7	
Paziente affetta da carcinoma della mammella <i>luminal-B like</i> endocrino-resistente metastatica a livello osseo e viscerale	37
Caso clinico 8	
Abemaciclib: eventi avversi e riduzione di dose	41
Caso clinico 9	
Abemaciclib, una nuova <i>chance</i> terapeutica per le pazienti con patologia ormono-resistente	45
Caso clinico 10	
Malattia viscerale e resistenza endocrina primaria: è sempre necessaria la chemioterapia?	49

Introduzione

L'introduzione nella pratica clinica degli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK) 4/6 ha profondamente modificato l'approccio al trattamento delle pazienti con carcinoma mammario metastatico con recettori ormonali positivi e HER2-negativo. Gli studi di fase III che hanno confrontato il trattamento con la combinazione inibitori delle CDK 4/6 + ormonoterapia vs ormonoterapia hanno mostrato un vantaggio clinicamente molto rilevante a favore dell'impiego di questi farmaci, portando a un cambiamento della pratica clinica, dove tale combinazione viene utilizzata come gold standard. Tuttavia, le popolazioni di pazienti trattate nei vari studi erano differenti in termini di probabilità di risposta al trattamento ormonale per cui nella pratica clinica, e come suggerito anche dalle linee guida nazionali e internazionali, è importante distinguere tre sottogruppi di pazienti nei quali i risultati attesi, così come la scelta del tipo di inibitore delle CDK 4/6, possono essere diversi:

- pazienti endocrino-sensibili (con elevata sensibilità alla terapia endocrina), definite da una ripresa di malattia che si verifica almeno dopo 12 mesi dal termine della terapia endocrina adiuvante o dall'assenza di precedente trattamento endocrino (malattia de novo);*
- pazienti con endocrino-resistenza secondaria (con moderata sensibilità alla terapia endocrina), definite da una ripresa di malattia che si verifica almeno 24 mesi dopo l'inizio della terapia endocrina adiuvante ed entro 12 mesi dalla fine della stessa, oppure da una progressione di malattia dopo almeno sei mesi di terapia endocrina per la malattia metastatica;*
- pazienti con endocrino-resistenza primaria (con scarsa sensibilità alla terapia endocrina), definite da una ripresa di malattia che si verifica entro 24 mesi dall'inizio della terapia endocrina adiuvante, o da una progressione entro sei mesi dall'inizio della terapia endocrina per la malattia metastatica.*

La raccolta di casi clinici di seguito riportata è una esemplificazione delle diverse condizioni che si riscontrano nella pratica clinica e può essere utile per la gestione della paziente in termini di scelta del trattamento e gestione della tossicità in riferimento all'inibitore delle CDK 4/6 abemaciclib.

Lucia Del Mastro, Fabio Puglisi

Caso clinico 1

Utilizzo di abemaciclib nella paziente ormono-resistente

Franco Bassan

Scenario clinico

La paziente, nata il 20/11/1950, aveva un'anamnesi familiare negativa, un'anamnesi patologica remota e prossima che riportava ipertensione arteriosa lieve e diabete di tipo 2. Nel 2014 era stata sottoposta a intervento di protesi all'anca destra. La terapia farmacologica comprendeva ramipril 2,5 mg/die e metformina 500 mg due volte/die.

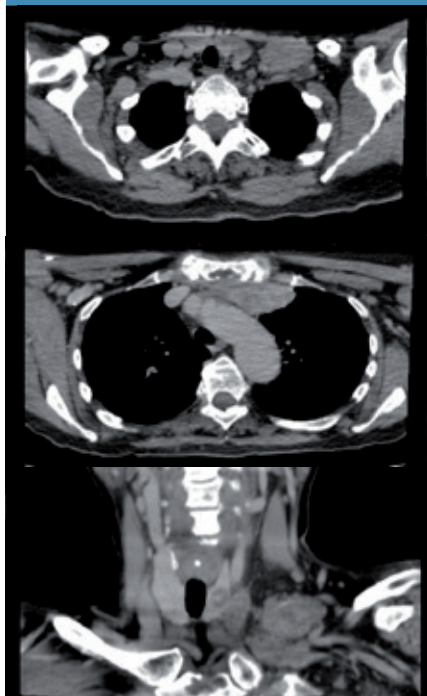
Diagnosi

Nel settembre 2015 veniva sottoposta a intervento di mastectomia sinistra con ricerca del linfonodo sentinella per un carcinoma duttale al quadrante supero-interno di 11 mm, G2, recettori per gli estrogeni (ER): 90% score 3+, recettori per il progesterone (PgR): 75% score 2+, indice di proliferazione (Ki-67): 20%, HER2: score 1+ (Dish NA), stadio I, pT1c N0 M0.

Iniziava un'endocrinoterapia con letrozolo, 1 cp/die *per os*. Il successivo follow-up clinico strumentale risultava sempre negativo, fino a luglio 2019. In quella data, al controllo clinico, presentava un'obiettività di linfadenopatia in regione sovraclaveare sinistra di circa 2 cm, con caratteristiche sospette. Veniva immediatamente sottoposta a microbiopsia con ago *tru cut*, il cui esito istologico forniva un quadro compatibile con la neoplasia primitiva (carcinoma duttale infiltrante G2-G3, ER: >90%, PgR: 20% score 2+, Ki-67: 25%, HER2: score 2+, Dish NA). La sintomatologia che la signora accusava era unicamente un leggero senso di peso retrosternale. ECOG *performance status* (PS)=0-1.

La successiva stadiazione strumentale comprendeva: una TC *total body* che evidenziava malattia sovraclaveare e al mediastino anteriore (Figura 1), una mammografia negativa, una

Figura 1/ TC basale 13/08/2019



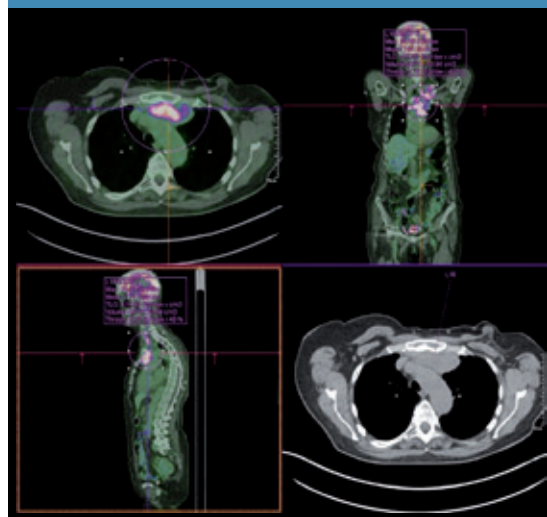
PET/TC con fluorodesossiglucosio (FDG) che confermava il quadro TC, senza altre localizzazioni (Figura 2). I marker non evidenziavano alterazioni.

Trattamento

Alla paziente sono state proposte una valutazione radioterapica e contemporaneamente un trattamento endocrino o antiblastico (per esempio, tre cicli di chemioterapia e successiva radioterapia alla risposta).

La valutazione radioterapica non ha considerato la paziente eleggibile, per cui la scelta terapeutica si è indirizzata verso un trattamento con abemaciclib 150 mg due volte/die + fulvestrant ogni 28 giorni (dose carico al primo ciclo). Il trattamento è iniziato il 18/10/2019.

Figura 2/ PET/TC 16/09/2019



Il commento dell'esperto

Il caso clinico è esemplificativo della popolazione di pazienti con endocrino-resistenza secondaria, in accordo con le definizioni delle linee guida ESMO. Lo studio di fase III MONARCH-2 ha randomizzato 669 donne con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- a ricevere abemaciclib (150 mg due volte/die) + fulvestrant o fulvestrant + placebo con rapporto 2:1. Circa il 75% della popolazione in studio era costituita da pazienti con endocrino-resistenza secondaria, mentre il 25% da pazienti con endocrino-resistenza primaria. I risultati dello studio hanno mostrato un incremento della progression-free survival da 9,3 a 16,9 mesi (hazard ratio, HR: 0,54; 95% confidence interval, CI: 0,44-0,65; p <0,001) e un beneficio in termini di overall survival (OS) di 9,4 mesi. Nelle pazienti con endocrino-resistenza secondaria l'OS è stata di 48,8 mesi per le pazienti trattate con fulvestrant + abemaciclib vs 40,7 mesi nelle pazienti trattate con fulvestrant + placebo. Inoltre, nelle pazienti con malattia misurabile è stato riscontrato un overall response rate del 48,1% nel braccio sperimentale vs 21,3% nel braccio di controllo.

Le linee guida attuali prevedono quindi che la combinazione degli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK) 4/6 e fulvestrant sia la prima opzione di trattamento in questa tipologia di pazienti.

La paziente in questione sembrava rientrare in una categoria a rischio "intermedio" per lo scarso valore dei PgR, ma con una resistenza endocrina secondaria (mancavano tre mesi alla fine dei cinque anni di adiuvante) e l'assenza di metastasi epatiche e/o polmonari, come emerso dalla stadiazione basale. Prima di iniziare il trattamento, la paziente è stata informata in maniera approfondita sui principali effetti collaterali, tra i quali la diarrea. In particolare, la paziente è stata informata sulla necessità di prevenirne l'effetto ricorrendo tempestivamente al trattamento con antidiarroeici (loperamide). Dopo i primi 30 giorni di trattamento, la linfadenopatia sovraclavare sinistra si era ridotta di circa il 70%, con un'ottima tolleranza al trattamento.

Follow-up

Alla prima rivalutazione strumentale (a quattro mesi di distanza dall'inizio del trattamento) la risposta è stata ottima (**Figura 3**), e ancora più importante alla terza recente rivalutazione strumentale. All'ultimo controllo clinico di giugno 2020, l'esame obiettivo risultava negativo, in particolare non era più evidente la linfadenopatia in regione sovraclaveare sinistra (**Figura 4**).

Le informazioni sugli effetti collaterali, per il momento, sono risultate utili e sufficienti per insegnare alla paziente a gestire fin dai primi prodromi l'eventuale diarrea, permettendo alla signora di regolarizzare così la propria vita sociale. Nessun altro effetto collaterale è stato segnalato.

In considerazione della quasi risposta completa strumentale la paziente è stata avviata a una seconda rivalutazione per trattamento radioterapico, ritenendo tale opzione importante per consolidare la risposta fino a qui ottenuta.

Figura 3/ TC prima rivalutazione 10/01/2020



Figura 4/ TC 22/06/2020



Take home messages

Questo caso clinico rafforza la tesi secondo cui in una paziente con carcinoma mammario con endocrino-resistenza secondaria il trattamento di scelta è rappresentato da un inibitore delle CDK 4/6 associato a fulvestrant, come indicato dalle linee guida AIOM.

Bibliografia

- Sledge GW, et al. *The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2*. JAMA Oncol 2020; 6: 116-124.
- Cardoso et al. *ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3)*. Breast 2017; 35: 203-217.
- Cardoso F, et al. *3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3)*. Ann Oncol 2017; 28: 3111.
- *Linee guida neoplasie della mammella - AIOM 2019*

Caso clinico 2

Utilizzo di abemaciclib in popolazioni speciali: la paziente anziana

Laura Biganzoli

Scenario clinico

Paziente di 72 anni, vedova, convivente con la figlia, funzionalmente indipendente, affetta da diabete mellito di tipo 2 ben controllato con metformina. Indice di massa corporea (BMI)=30. Test di screening per la valutazione geriatrica (G8): negativo per rischio di fragilità.

Diagnosi

Cinque anni fa la paziente si autopalpava un nodulo al quadrante supero-esterno (QSE) della mammella destra. Si sottoponeva pertanto a mammografia ed ecografia mammaria con riscontro di un'opacità di circa 2 cm al QSE e di un linfonodo rotondeggiante di circa 1,5 cm, sospetto, nel cavo ascellare omolaterale. Effettuava una microbiopsia del nodulo con evidenza di un carcinoma duttale infiltrante G2, recettori per gli estrogeni (ER): 70%, recettori per il progesterone (PgR): 30%, indice di proliferazione (Ki-67): 30%, HER2: *score* 1+, e un agoaspirato del linfonodo ascellare: C5. Dopo stadiazione attraverso TC torace-addome con mezzo di contrasto (mdc) e scintigrafia ossea, entrambe negative, la paziente veniva sottoposta a quadrantectomia e svuotamento del cavo ascellare con esito istologico di carcinoma duttale infiltrante G2 di 1,9 cm, presenza di invasione linfovaskolare, ER: 60%, PgR: 30%, Ki-67: 30%, HER2: *score* 1+, infiltrante 3/20 linfonodi del cavo ascellare, pT1c pN1a M0. La paziente si sottoponeva a chemioterapia adiuvante sequenziale con quattro cicli secondo lo schema epirubicina + ciclofosfamide (EC) ogni 21 giorni, seguiti da paclitaxel settimanale per 12 settimane, sviluppando neutropenia febbrile in corso di EC, nonostante l'utilizzo di profilassi primaria con fattori di crescita granulocitari (G-CSF), e neurotossicità G2 durante paclitaxel.

Al termine della chemioterapia iniziava terapia ormonale adiuvante con anastrozolo (1 cp/die) ed effettuava la radioterapia complementare.

Dopo circa 18 mesi di terapia ormonale adiuvante, la paziente si presentava in ambulatorio lamentando un dolore in regione parasternale e astenia. La sintomatologia determinava un impatto sulle condizioni generali della paziente, alla quale veniva attribuito un ECOG *performance status* (PS)=1. Venivano richiesti esami ematici, CA 15.3 e CEA, e TC torace-addome con mdc. Gli esami ematici risultavano nella norma, il CA 15.3 era superiore ai limiti di norma (90 U/mL, *range* 0-25). La TC rivelava la presenza

di due lesioni a livello epatico di diametro massimo 3,6 cm e una lesione osteolitica a livello dello sterno con infiltrazione dei tessuti molli parasternali. Una successiva scintigrafia ossea dimostrava l'assenza di ulteriori lesioni ossee.

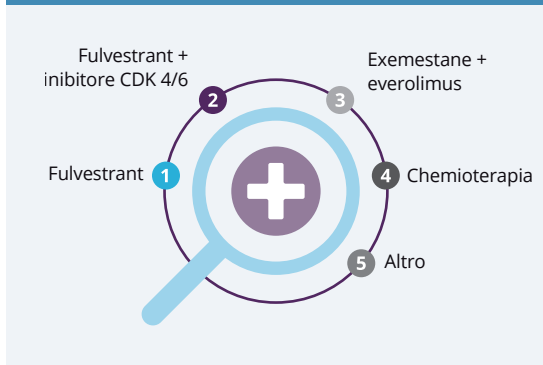
Trattamento

Il caso veniva discusso in sede di riunione multidisciplinare e veniva proposta la terapia con fulvestrant + abemaciclib, bifosfonati e trattamento radiante sullo sterno.

Gli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK) 4/6 in associazione alla terapia endocrina rappresentano uno *standard of care* in caso di tumore della mammella metastatico HR+/HER2- (**Figura 1**). La scelta è caduta su abemaciclib essenzialmente per due motivi. La paziente ha sviluppato in precedenza problemi di mielotossicità; pur consci che il meccanismo che porta alla tossicità midollare da parte degli inibitori di ciclina è diverso da quello indotto dalla chemioterapia, si ritiene prudente utilizzare l'inibitore delle CDK 4/6 associato alla più bassa incidenza di mielotossicità (1). Infine, analisi di sottogruppo suggerirebbero che abemaciclib potrebbe essere maggiormente attivo nelle pazienti che presentano una resistenza primaria all'ormonoterapia (2).

La paziente accettava il trattamento proposto e iniziava la terapia di prima linea con fulvestrant 500 mg (giorni 1, 15, 29, e quindi ogni quattro settimane) in associazione ad abemaciclib (150 mg, due volte/die).

Figura 1/ Possibili opzioni di trattamento



Follow-up

Dopo 15 giorni di trattamento, la paziente, opportunamente informata del rischio e della gestione di questa tossicità, anche grazie a foglio informativo, sviluppava diarrea G2. Quindi la paziente assumeva 2 cp di loperamide immediatamente dopo la prima scarica e poi 1 cp dopo ciascuna evacuazione di feci non formate, aumentava l'assunzione di liquidi e contattava i medici di riferimento.

La diarrea si arrestava dopo la quinta scarica, entro le prime 24 ore, e la paziente proseguiva abemaciclib al medesimo dosaggio con la raccomandazione di assumere nuovamente loperamide al primo segno di feci molli.

Agli esami ematochimici ripetuti in questa occasione si riscontrava creatinina 2,0 mg/dL, urea 21,4 mg/dL e *clearance* della creatinina stimata con formula di Cockcroft-Gault 30,6 mL/min.

Il commento dell'esperto

Questo caso conferma che la combinazione di fulvestrant e abemaciclib è attiva ed efficace anche nella paziente anziana.

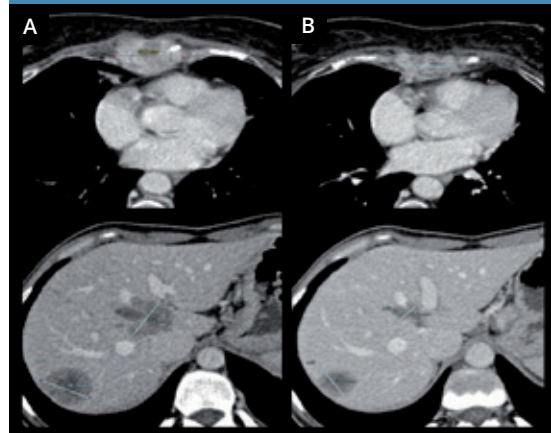
La diarrea è una tossicità gestibile con aggiustamento di dosi e terapia antidiarroica. I dati della letteratura non descrivono un maggiore utilizzo di agenti antidiarroici nelle donne anziane (3).

Al secondo ciclo la paziente sviluppava un nuovo episodio di diarrea G2. Anche in questo caso, la diarrea si risolveva entro 24 ore, ma trattandosi del secondo episodio si riduceva la dose a 100 mg due volte/die.

La paziente proseguiva il trattamento e alla prima rivalutazione, a sei settimane dall'inizio del trattamento, si osservava una riduzione delle lesioni tumorali di circa il 25% (Figura 2).

Il trattamento proseguiva senza comparsa di nuova tossicità clinicamente significativa e le successive rivalutazioni mostravano una risposta parziale di circa l'80%. Il trattamento è ancora in corso e al momento dell'ultima rivalutazione la durata della risposta era 20 mesi.

Figura 2/ A) Lesioni epatiche al basale; B) Lesioni epatiche dopo sei settimane di trattamento



Take home messages

Questo caso conferma che la combinazione di fulvestrant e abemaciclib è attiva ed efficace anche nella paziente anziana.

La diarrea è una tossicità gestibile con aggiustamento di dosi e terapia antidiarroica. I dati della letteratura non descrivono un maggiore utilizzo di agenti antidiarroici nelle donne anziane (3).

Bibliografia

1. Marra A, Curigliano G. Are all cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitors created equal? *NPJ Breast Cancer* 2019; 5: 27.
2. Sledge GW, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019; 6: 116-124.
3. Goetz MP, et al. Safety and efficacy of abemaciclib plus endocrine therapy in elderly patients with HR+ HER2- advanced breast cancer: An age-specific subgroup analysis of MONARCH 2 and 3 trials. *SABCS 2019*; P1-19-10.

Caso clinico 3

Abemaciclib nella paziente in pre-menopausa metastatica *ab initio*

Alessandra Fabi, Vittoria Barberi, Alessia Guarnera

Scenario clinico

Paziente di 45 anni senza comorbidità di rilievo. In anamnesi presentava una spiccata familiarità per neoplasie, soprattutto sul versante materno, dove tre componenti del suo nucleo familiare avevano avuto diagnosi di tumore della mammella.

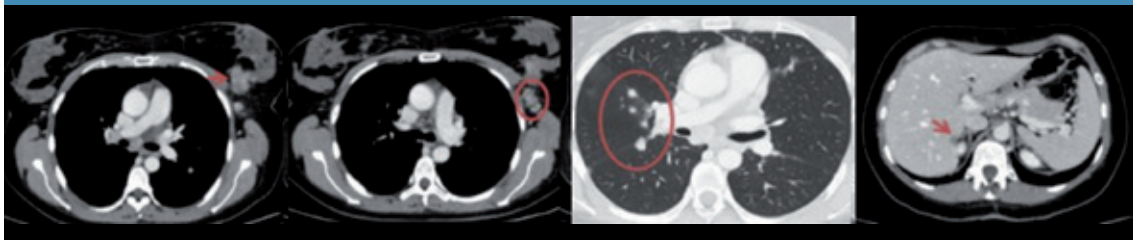
Diagnosi

Ad agosto 2019, all'età di 44 anni, la paziente riscontrava la presenza di una tumefazione a livello della mammella sinistra, poco dopo il parto di sua figlia.

La paziente effettuava gli esami strumentali di primo livello, i quali confermavano la presenza di un'opacità a livello del quadrante supero-esterno della mammella sinistra di 4,3 cm e di multipli linfonodi ascellari omolaterali del diametro massimo di 2,3 cm.

La paziente, pertanto, veniva indirizzata a effettuare una biopsia mammaria, il cui esito istologico documentava la presenza di un carcinoma duttale infiltrante di grado medio, con il seguente assetto biologico: recettori per gli estrogeni (ER): 90%, recettori per il progesterone (PgR): 70%, indice di proliferazione (Ki-67): 20%, HER2: negativo. La paziente eseguiva gli accertamenti strumentali di stadiazione (TC *total body*), presentandosi sin dall'esordio come uno stadio IV, con metastasi a livello linfonodale, osseo, polmonare ed epatico, e lesione mammaria/prolungamento ascellare a sinistra (Figura 1).

Figura 1/ TC *total body* con mezzo di contrasto (mdc) 07/09/2019, prima dell'inizio del trattamento



Trattamento

In considerazione dell'estensione e delle caratteristiche biologiche della malattia, si decideva di iniziare un trattamento di prima linea con un inibitore delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK) 4/6 associato a un inibitore dell'aromatasi non steroideo; in particolare, la paziente intraprendeva un trattamento con abemaciclib 300 mg/die dose totale *per os* e letrozolo 2,5 mg/die *per os* (1).

Dal momento che la paziente era in stato pre-menopausale, si associava trattamento con LHRH analogo (leuprorelina acetato 3,75 mg/mL, 1 fl im ogni 28 giorni).

Il commento dell'esperto

Il caso clinico è utile per la gestione delle pazienti in pre-menopausa con metastasi viscerali. Allo stato attuale non sono disponibili dati sull'efficacia di abemaciclib in associazione a inibitori dell'aromatasi nelle pazienti in stato pre- o peri-menopausale. Lo studio MONARCH-3 prevedeva, infatti, l'arruolamento delle sole pazienti in post-menopausa. Tuttavia, la combinazione di abemaciclib e inibitore dell'aromatasi con agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH analogo, in questo caso leuprorelina acetato) è consentito. Considerato il quadro di malattia a livello osseo, si aggiungeva anche denosumab 120 mg 1 fl sc ogni 28 giorni, e dal momento che una delle lesioni a livello di C6 risultava a rischio di frattura, la paziente veniva sottoposta a quattro sedute di radioterapia (dose totale 15 Gy).

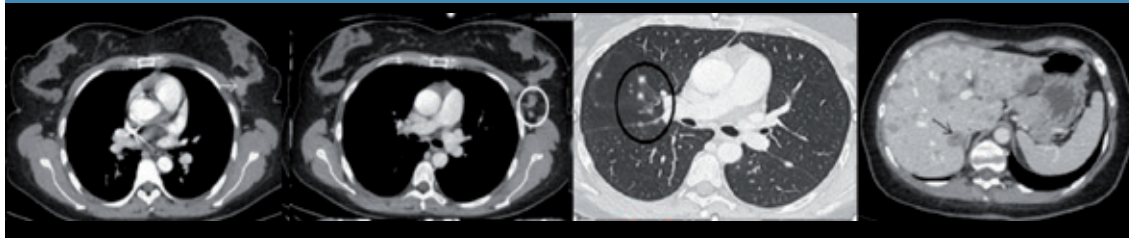
Follow-up

Il trattamento è stato complessivamente ben tollerato: la paziente sviluppava un solo episodio di neutropenia G3 e un episodio di mucosite e cistite; non riferiva diarrea.

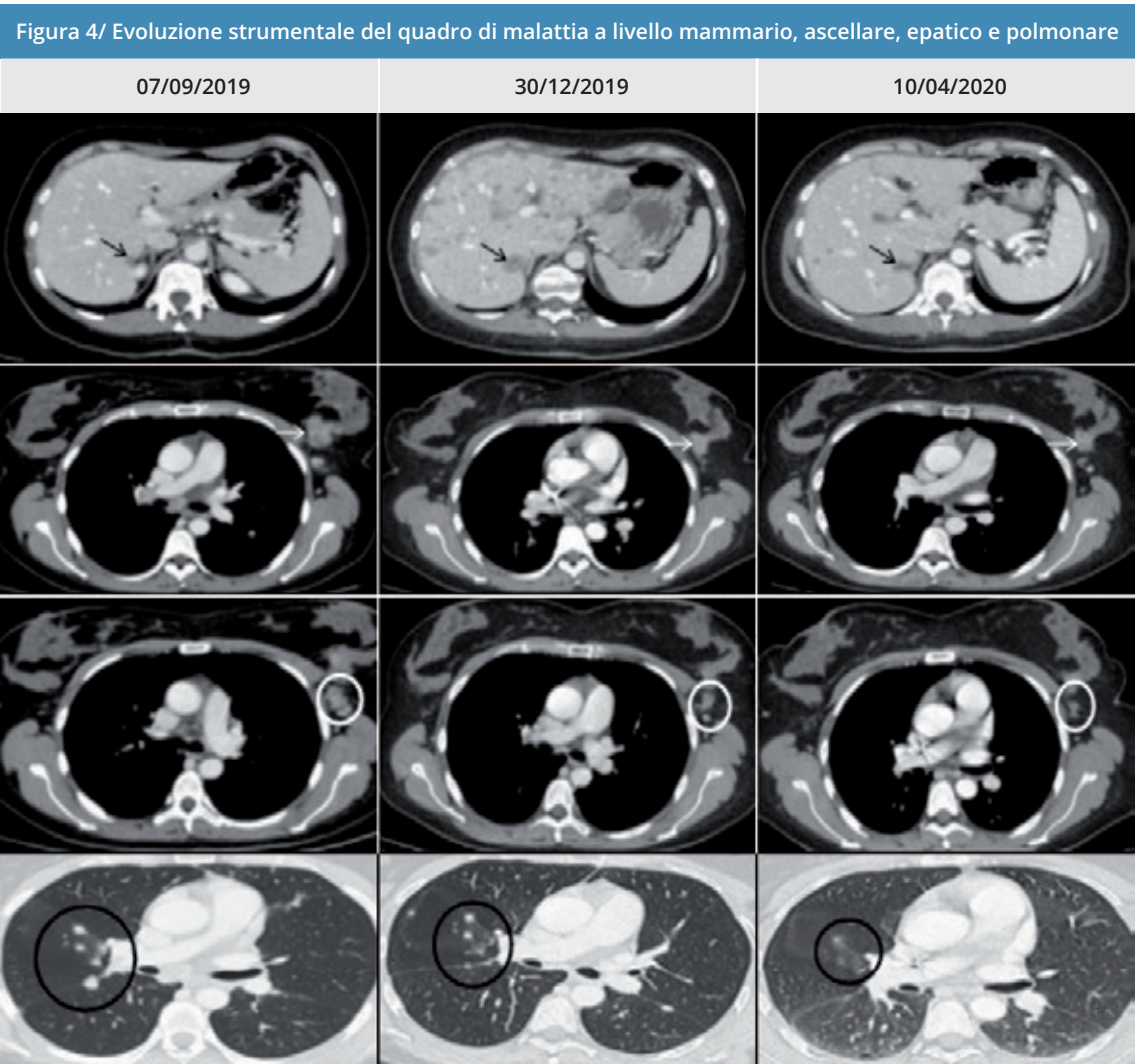
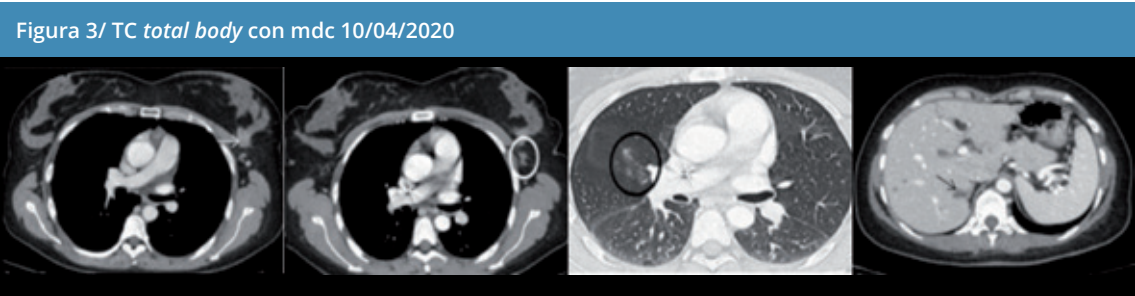
Dopo quattro cicli di abemaciclib, la paziente ripeteva l'esame TC *total body* che mostrava un'importante progressione di malattia a livello epatico con sovertimento epatico di circa il 40% dell'organo, ma una buona risposta in sede polmonare, linfonodale ascellare a sinistra e sulla sede primaria, ovvero sul tessuto ghiandolare mammario/prolungamento ascellare a sinistra (Figura 2).

In considerazione dell'importante progressione epatica, si decideva di somministrare come trattamento di seconda linea trattamento chemioterapico con epirubicina 25 mg/m² e paclitaxel 80 mg/m² settimanale, di cui sono stati effettuati ad oggi 24 cicli a partire da gennaio 2020, e tutt'ora in corso. Dopo tre mesi dall'inizio del trattamento, si eseguiva un controllo TC di stadiazione che documentava una risposta parziale a livello polmonare ed epatico, in termini sia dimensionali sia numerici (Figure 3 e 4).

Figura 2/ TC *total body* con mdc dopo quattro cicli di abemaciclib



La risposta clinica e strumentale permaneva anche al recente controllo TC di luglio 2020. La paziente prosegue, pertanto, il trattamento di seconda linea, asintomatica e conservando un buon *performance status*.



Take home messages

Le linee guida raccomandano l'utilizzo della combinazione inibitori delle CDK 4/6 e ormonoterapia in prima linea, alla luce dei dati fortemente positivi degli studi che hanno valutato il ruolo degli inibitori delle CDK 4/6, soprattutto in termini di *progression-free survival* (1).

Tuttavia, nonostante i risultati molto favorevoli degli studi, il trattamento con inibitori delle CDK 4/6 e ormonoterapia non è efficace nel 100% dei casi. Il presente caso clinico, in tal senso, risulta emblematico, indicando la necessità, soprattutto in presenza di una malattia rapidamente evolutiva e con endocrino-resistenza primaria, di intraprendere terapia di seconda linea con chemioterapia.

Il microambiente di ciascun organo potrebbe fornire informazioni sulla miglior risposta a un trattamento ormai considerato *standard of care* in prima linea, rispetto alla tradizionale chemioterapia (2).

Numerosi studi sono in corso per valutare quale sia la migliore scelta in caso di malattia viscerale (3), anche con l'ausilio di biopsia liquida o targets molecolari/genomici al fine di individuare eventuali resistenze agli inibitori di cicline.

Bibliografia

1. Goetz MP, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3638–3646.
2. Park YH, et al. A randomized phase II study of palbociclib plus exemestane with GNRH agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer (KCSG-BR 15-10, NCT02592746). *J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl_15): 1007.
3. Study to compare the combination of ribociclib plus goserelin acetate with hormonal therapy versus combination chemotherapy in premenopausal or perimenopausal patients with advanced or metastatic breast cancer (RIGHT choice).

Caso clinico 4

Abemaciclib e fulvestrant in paziente ormono-resistente

Vittoria Fotia

Scenario clinico

Si descrive il caso clinico di una donna di 71 anni affetta da metastasi di carcinoma mammario ormono-resistente a livello della parete toracica, in corso di trattamento ormonale con letrozolo da sette anni per recidiva ascellare linfonodale di carcinoma mammario operato.

La paziente è affetta da varie co-patologie, ma si presenta in buone condizioni generali con ECOG *performance status* (PS)=0.

In anamnesi, diabete mellito di tipo 2 in trattamento con insulina, cardiopatia ischemica, pregresso ictus ischemico senza sequele neurologiche.

All'età di 58 anni, la paziente veniva sottoposta a quadrantectomia e radioterapia intraoperatoria bilaterale per neoplasia sinistra luminale pT1c N0 sent, e destra HER2-positiva pT2 pN0 sent. Veniva quindi sottoposta a chemioterapia adiuvante secondo schema epirubicina + ciclofosfamide (EC) per quattro cicli, rifiutava di sottoporsi a terapia con trastuzumab per un anno, seguiva terapia ormonale con tamoxifene (sospeso dopo un anno per intolleranza).

Seguiva regolare follow-up, sempre negativo per sette anni, quando a un'ecografia mammaria veniva riscontrata a sinistra un'area di addensamento retroareolare e multiple adenopatie ascellari. L'esame citologico confermava la presenza di cellule tumorali maligne a livello ascellare, negativa l'istologia della lesione retroareolare.

La PET ha confermato l'esclusiva sede ascellare della recidiva. La paziente veniva sottoposta a dissezione ascellare e successiva radioterapia locoregionale; veniva impostata inoltre terapia ormonale con letrozolo. Successivamente, si aggiungeva denosumab per il riscontro di osteoporosi.

Diagnosi

Nel dicembre 2018, dopo sei anni dall'inizio di letrozolo, si riscontrava area ipercromica in sede ascellare sinistra sottoposta a biopsia, con evidenza di localizzazione di carcinoma mammario. Veniva eseguita biopsia incisionale di cute dell'ascella sinistra: sono state evidenziate cute e sottocute come sedi di infiltrazione dermo-ipodermica di carcinoma poco differenziato (recettori per gli estrogeni (ER): 80%, recettori per il progesterone (PgR): 0%, indice di proliferazione (Ki-67) (clone MIB-1, Dako): 5%; HER2 oncoproteina: equivoca (score 2+), HER2 FISH: negativo).

Effettuava TC collo-torace-addome e scintigrafia ossea di stadiazione.

Alla TC si evidenziava massa solida vascolarizzata, a contorni irregolari, di circa 50x65x80 mm, situata in sede pettorale e ascellare sinistra, che infiltrava i muscoli grande e piccolo pettorale (Figura 1), medialmente prendeva contatto con gli archi costali, senza segni di lisi ossea, lateralmente si estendeva nel tessuto sottocutaneo e raggiungeva il piano cutaneo. Alcuni micronoduli polmonari bilaterali, il maggiore di 3 mm, nel segmento apicale del lobo superiore destro. Nessun versamento pleurico né pericardico. Nessuna tumefazione linfonodale laterocervicale, ilare, mediastinica, in sede ascellare destra.

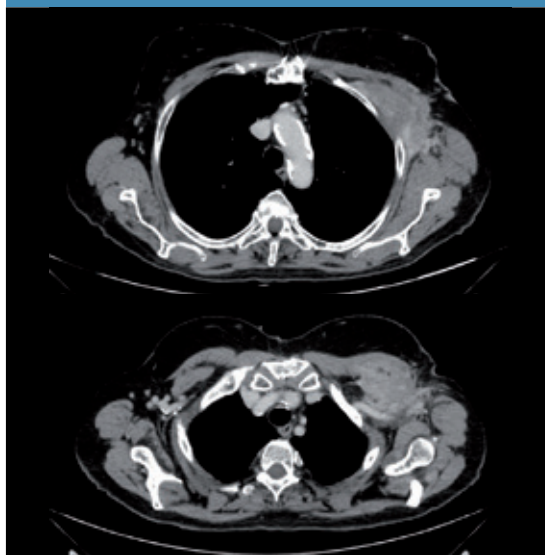
La scintigrafia evidenziava modesto accumulo del tracciante a livello dell'arco postero-laterale della IX costa a destra (Figura 2), verosimilmente in corrispondenza delle alterazioni descritte al recente esame morfologico TC; ulteriori aree di accumulo del tracciante si osservavano a livello dell'arco anteriore della IV costa a sinistra, al versante destro e ai peduncoli articolari di L5-S1.

Gli esami di laboratorio risultavano nei limiti, eccetto una lieve anemia sideropenica.

Alla luce della co-patologia cardiologica e del diabete, si richiedeva valutazione cardiologica preliminare prima di formulare il programma di cura. La valutazione cardiologica confermava un quadro di cardiopatia ischemica rivascolarizzata con arterie mammarie in fase di stabilità e con conservata funzione sistolica biventricolare, pertanto non vi erano controindicazioni cardiologiche al trattamento oncologico.

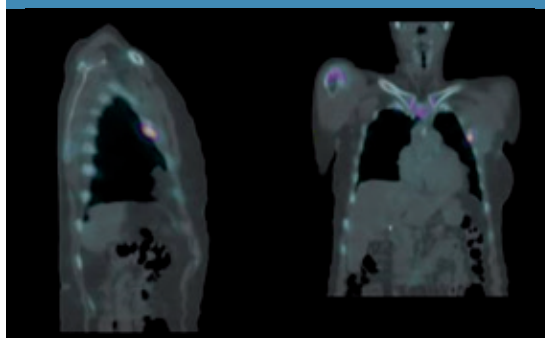
La paziente è stata sottoposta in via precauzionale a vaccinazione antipneumococcica e aveva già ricevuto la vaccinazione stagionale per influenza.

Figura 1/ TC basale dicembre 2019



Massa solida vascolarizzata, a contorni irregolari, di circa 50x65x80 mm, situata in sede pettorale e ascellare sinistra, che infiltra i muscoli grande e piccolo pettorale

Figura 2/ Scintigrafia dicembre 2019



Modesto accumulo del tracciante a livello dell'arco postero-laterale della IX costa a destra

Trattamento

La nostra paziente presentava una localizzazione di carcinoma mammario con ormono-resistenza secondaria in corso di terapia ormonale con inibitore dell'aromatasi; si proponeva alla paziente, in considerazione delle evidenze dello studio MONARCH-2, terapia con fulvestrant e abemaciclib.

La paziente riceveva, a partire da dicembre 2019, fulvestrant 500 mg ogni 28 giorni (con dose carico a 14 giorni) e abemaciclib 150 mg due volte/die.

Al controllo clinico dopo due settimane di trattamento, la paziente riferiva diarrea G1 e iporessia G1, all'emocromo si evidenziava neutropenia G3 protrattasi per tre settimane, per cui era necessario effettuare una riduzione di dose passando a 100 mg due volte/die.

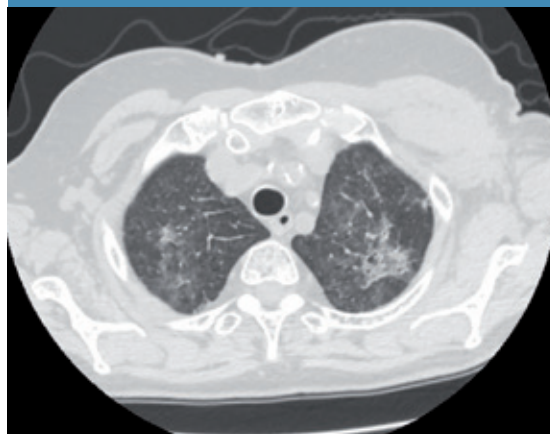
La neutropenia non si ripresentava più dopo la riduzione del dosaggio, ma la paziente lamentava persistenza di nausea e iporessia ai controlli successivi per cui assumeva metoclopramide, con scarso beneficio; la nausea risultava migliorata con l'assunzione di granisetron.

Nel mese di aprile la paziente aveva avuto un incidente domestico con trauma cranico, per cui giungeva presso il nostro Pronto Soccorso dove è stata posta diagnosi di emorragia subaracnoidea e frattura della clavicola e veniva disposta la sola osservazione; alla radiografia del torace eseguita in Pronto Soccorso si evidenziavano addensamenti polmonari bilaterali.

La paziente veniva sottoposta a tampone per SARS-CoV-2, risultato negativo, e a TC torace con evidenza di "frattura attuale, comminuta e sostanzialmente composta, del III prossimale della clavicola sinistra in prossimità dell'articolazione sterno-claveare. Disomogeneità dei tessuti molli adiacenti il focolaio fratturativo. Simmetrica espansione polmonare. Bilateralmente, si rilevano alterazioni consolidative a vetro smerigliato che interessano prevalentemente i lobi superiori e in particolare i segmenti apicali (**Figura 3**): tali rilievi possono riferirsi a fatto flogistico attuale."

La signora veniva quindi ricoverata presso il nostro reparto di malattie infettive e, nel sospetto di polmonite interstiziale di origine iatrogena, veniva sospeso abemaciclib.

Figura 3/ TC torace aprile 2020



Alterazioni consolidative a vetro smerigliato

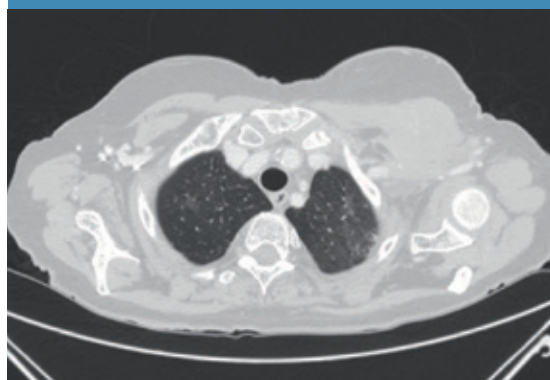
Follow-up

Il trattamento con abemaciclib veniva sospeso da aprile fino a giugno, proseguendo con fulvestrant. Si richiedeva inoltre sierologia per COVID-19, anch'essa negativa.

Per controllare la risoluzione del quadro di polmonite e per effettuare ristadiatura di malattia dopo circa sei mesi dall'inizio delle cure, si effettuava TC di rivalutazione.

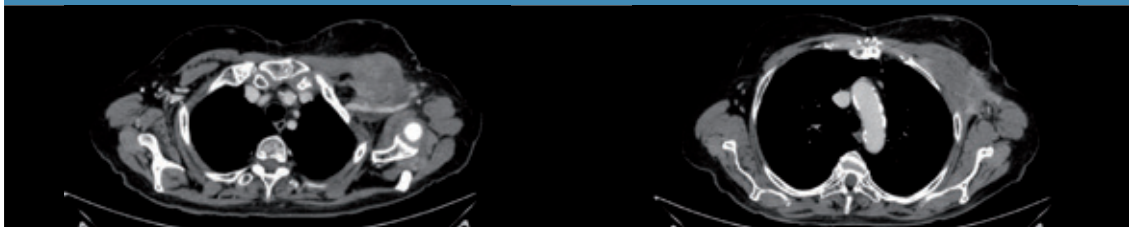
La TC dell'inizio del mese di giugno evidenziava regressione delle alterazioni a vetro smerigliato descritte a entrambi i polmoni con trasparenza pressoché normalizzata (**Figura 4**), persistenza di tessuto solido vascolarizzato infiltrante che ispessiva le logge dei muscoli grande pettorale, piccolo pettorale e dentato anteriore, estendendosi nel tessuto adiposo del cavo ascellare, cancellando focalmente la vena ascellare (il drenaggio vascolare dell'arto superiore avviene tramite circoli collaterali) e infiltrando i rami terminali del plesso brachiale all'apice ascellare (**Figura 5**). Il quadro complessivamente rimaneva invariato.

Figura 4/ TC torace con finestra polmonare giugno 2020



Regressione delle alterazioni a vetro smerigliato descritte a entrambi i polmoni con trasparenza pressoché normalizzata

Figura 5/ TC di rivalutazione giugno 2020



Persistenza di tessuto solido vascolarizzato infiltrante che ispessisce le logge dei muscoli grande pettorale, piccolo pettorale e dentato anteriore

In considerazione della sostanziale stazionarietà di malattia e degli effetti collaterali esperiti, si decideva di proseguire il trattamento in corso con fulvestrant e abemaciclib, prevedendo ulteriore riduzione del dosaggio di quest'ultimo, per cui la paziente attualmente assume abemaciclib 50 mg due volte/die.

Il commento dell'esperto

Il caso clinico è emblematico della gestione della tossicità da abemaciclib. In alcuni casi gli effetti collaterali legati ad abemaciclib (i più frequentemente segnalati sono diarrea, neutropenia, astenia, nausea e addominalgie) determinano la necessità di ridurre il dosaggio del farmaco. Tale riduzione permette alle pazienti di mantenere una buona qualità di vita senza interferire con l'efficacia del trattamento. Nello studio MONARCH-2 la sospensione di abemaciclib per tossicità è avvenuta nel 15,9% dei casi rispetto al 3,1% nel braccio di controllo. I casi di polmonite interstiziale sono stati riportati in una bassa percentuale di pazienti (<5%) arruolate nello studio MONARCH-2, anche se i dati post-marketing ne indicano una più alta incidenza. Inoltre, è stata riportata una maggiore incidenza di infezioni nelle pazienti trattate con abemaciclib (42,6%) rispetto al braccio di controllo (24,7%), prevalentemente di grado 1 e 2.

Take home messages

L'utilizzo di inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti 4/6 ha cambiato completamente l'approccio terapeutico di prima linea delle pazienti affette da carcinoma mammario metastatico, consentendo di sottoporre le pazienti a terapie efficaci con tossicità inferiori e diverse rispetto a quelle delle chemioterapie standard.

Lo studio MONARCH-2 ha dimostrato una *progression-free survival* mediana di 16,9 mesi nella popolazione che ha assunto fulvestrant + abemaciclib, rispetto a 9,3 mesi nella popolazione che ha ricevuto fulvestrant + placebo. I dati di sopravvivenza sono ancora più incoraggianti, con 46,7 mesi per abemaciclib vs 37,3 mesi per placebo. La presenza di co-patologie deve sempre essere tenuta in considerazione quando si decide di iniziare un trattamento e i profili di tossicità diversi delle singole molecole appartenenti a questa nuova classe di farmaci ci consentono di poter decidere la miglior terapia per le nostre pazienti anche tenendo conto del tipo di patologie associate.

Bibliografia

- Sledge GW, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2875–2884.
- Sledge GW, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019; 6: 116–124.
- Kaufman PA, et al. Health-related quality of life in MONARCH 2: Abemaciclib plus fulvestrant in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy. *Oncologist* 2020; 25: e243–e251.
- Nuzzolese I, Montemurro F. Attrition in metastatic breast cancer: A metric to be reported in randomised clinical trials? *Lancet Oncol* 2020; 21: 21–24.
- Jazieh KA, et al. Can CDK4/6 inhibitors cause fatal lung injury? *Expert Rev Anticancer Ther* 2019; 19: 917–919.

Caso clinico 5

Carcinoma mammario ormono-resistente: abemaciclib e fulvestrant o chemioterapia?

Vita Leonardi

Scenario clinico

La paziente, 70 anni, giungeva per la prima volta alla nostra osservazione ad agosto 2017, dopo essere stata sottoposta a luglio dello stesso anno a quadrantectomia destra e biopsia del linfonodo sentinella. L'esame istologico evidenziava carcinoma duttale infiltrante G3 di 13 mm, linfonodo sentinella negativo, recettori per gli estrogeni (ER): 80%, recettori per il progesterone (PgR): 50%, indice di proliferazione (Ki-67): 30%, c-ErbB2: *score* 0, pT1c pN0. In anamnesi risultavano un'epatopatia HCV-correlata, ipertensione arteriosa ben controllata dal trattamento e un pregresso infarto miocardico acuto.

La paziente veniva stadiata con scintigrafia ossea, ecografia addome, RX torace, senza evidenziare lesioni secondarie, e quindi avviata per radioterapia complementare. A settembre 2017 iniziava ormonoterapia adiuvante con anastrozolo 1 mg/die e avviata in ambulatorio per il follow-up.

Diagnosi

A dicembre 2019 un'ecografia addome mostrava una lesione epatica per cui veniva richiesto un approfondimento con TC *total body*, che evidenziava tre formazioni nodulari polmonari (diametro massimo 1,8 cm), una lesione epatica (diametro 1,8 cm), una adenopatia mediastinica di 2 cm. La paziente non riportava alcun disturbo, gli esami ematochimici erano nella norma così come CEA e CA 15.3.

Considerato il quadro TC e il tempo trascorso dall'intervento chirurgico, si decideva di sottoporre la paziente a un accertamento mediante biopsia epatica, il cui esame istologico confermava la secondarietà compatibile con la genesi mammaria, ER: 60%, PgR: 35%, Ki-67: 40%, c-ErbB2: *score* 0. Si tratta quindi di una ripresa di malattia avvenuta in corso di ormonoterapia adiuvante dopo 27 mesi di trattamento, pertanto, secondo i criteri ESMO, di un tumore mammario con una ormono-resistenza secondaria.

Trattamento

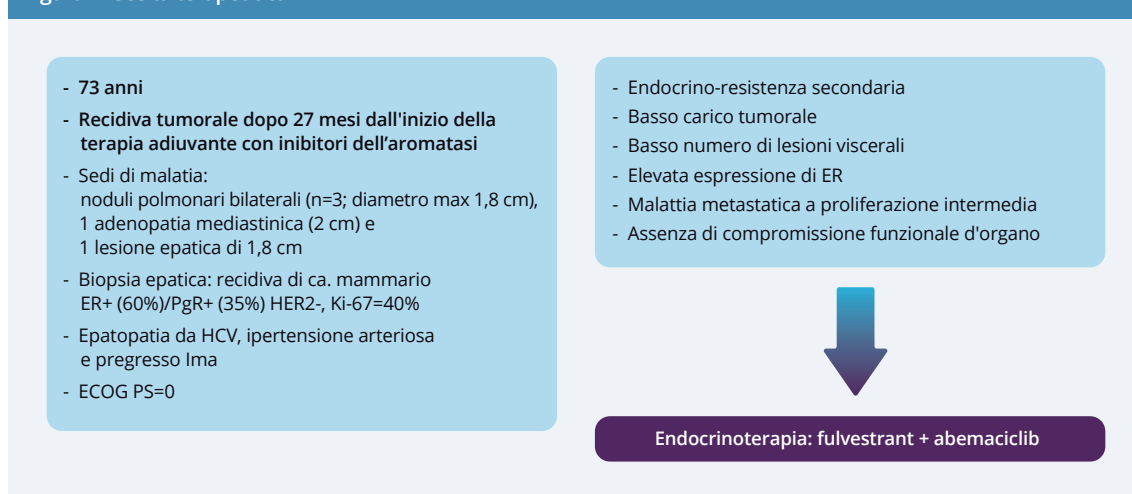
Le opzioni terapeutiche a disposizione per la nostra paziente comprendevano la chemioterapia in associazione o meno all'unico farmaco biologico possibile (bevacizumab), o l'ormonoterapia in associazione a un inibitore delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK) 4/6.

Il commento dell'esperto

Il caso clinico è esemplificativo della scelta terapeutica in presenza di ormono-resistenza secondaria. Una network metanalisi pubblicata nel 2019 da Giuliano et al., comprendente 140 studi e 50.029 pazienti affette da carcinoma mammario HR+/HER2- in post-menopausa, ha dimostrato che la combinazione di inibitori delle CDK 4/6 e terapia ormonale è associata a una migliore progression-free survival (PFS) rispetto alla sola ormonoterapia. Inoltre, nessun regime chemioterapico con o senza terapia target si è dimostrato significativamente superiore in termini di PFS. Tali dati si allineano alle linee guida nazionali e internazionali che definiscono l'associazione inibitori delle CDK 4/6 e terapia ormonale come trattamento di prima scelta nel carcinoma mammario ormono-responsivo HER2-negativo.

Alla luce di queste considerazioni, la scelta terapeutica è stata la ormonoterapia e, considerate le caratteristiche della nostra paziente e i dati esistenti in letteratura, è stata scelta l'associazione fulvestrant + abemaciclib (Figura 1).

Figura 1/ Scelta terapeutica



A gennaio 2020 veniva avviato il trattamento ormonoterapico con fulvestrant 500 mg + abemaciclib 150 mg due volte/die.

Follow-up

La paziente aveva regolarmente assunto i farmaci senza registrare eventi avversi G3-G4, e pertanto non era stato necessario sospendere la terapia o ridurre la dose. In particolare, le uniche tossicità registrate sono state diarrea G2 al secondo ciclo e neutropenia G2 al terzo ciclo, oltre a una modesta astenia (G1) per tutta la durata del trattamento.

A maggio 2020, in occasione della prima rivalutazione strumentale con TC *total body*, si registrava la riduzione dimensionale di tutte le lesioni note. In corso la seconda rivalutazione strumentale.

Take home messages

Gli ormonoterapici hanno dato il maggior contributo al trattamento del carcinoma mammario HR+; l'utilizzo nella pratica clinica degli inibitori delle CDK 4/6 ha determinato importanti miglioramenti dei risultati nella malattia sia ormono-sensibile sia ormono-resistente. Abemaciclib ha dimostrato, in particolare nella malattia ormono-resistente, la capacità di migliorare in maniera statisticamente significativa sia la PFS sia l'*overall survival*, a fronte di una tossicità maneggevole e compatibile con la normale vita quotidiana, come dimostrato e supportato dai dati in termini di qualità di vita.

Bibliografia

- Park YH, et al. *Palbociclib plus exemestane with gonadotropin-releasing hormone agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (KCSG-BR15-10): A multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 1750-1759.*
- Giuliano M, et al. *Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: A systematic review and network metanalysis. Lancet Oncol 2019; 20: 1360-1369.*

Caso clinico 6

Il trattamento del carcinoma mammario con abemaciclib in paziente con localizzazioni viscerali

Vito Lorusso

Scenario clinico

La paziente, di 62 anni e in stato post-menopausale, giungeva alla nostra osservazione a febbraio 2016. Riferiva pregressa abitudine tabagica (circa 20 sigarette/die dall'età di 20 anni, fino all'età di 53 anni). In anamnesi patologica remota riportava esclusivamente intervento di colecistectomia in laparoscopia per colelitiasi nel 2010. Familiarità per patologia oncologica silente.

Diagnosi

A gennaio 2016 la paziente riferiva la comparsa di tumefazione a carico della mammella destra, per cui effettuava una visita senologica con riscontro di nodulo duro di circa 8x7 cm, fisso ai piani profondi, non dolente e localizzato in regione equatoriale esterna. Era presente, inoltre, arrossamento della cute sovrastante la lesione e consensuale ispessimento dei piani sottocutanei. L'ecografia mammaria documentava la presenza di un'area ipoecogena a margini irregolari in sede equatoriale esterna destra di circa 6x5 cm, con imbibizione del tessuto sottocutaneo e linfadenopatie ascellari omolaterali rotondeggianti, di aspetto patologico, la maggiore di circa 3 cm. Alla mammografia era presente un'area di distorsione parenchimale con calcificazioni estese in un'area di circa 6 cm.

In data 04/01/2016 veniva effettuata una biopsia percutanea della lesione mammaria destra, con diagnosi di carcinoma duttale infiltrante G2, recettori per gli estrogeni (ER): 90%, recettori per il progesterone (PgR): assenti, indice di proliferazione (Ki-67): 22%, stato di HER2 negativo. L'agobiopsia linfonodale ascellare risultava positiva per metastasi da carcinoma mammario.

La paziente eseguiva TC *total body* con e senza mezzo di contrasto (mdc) e scintigrafia ossea di stadiazione che risultavano negative per la presenza di secondarismi a distanza.

In considerazione del quadro clinico di carcinoma della mammella localmente avanzato cT4dN2aM0 (stadio IIIB secondo AJCC 2017), la paziente veniva candidata a trattamento chemioterapico primario secondo lo schema TAC (docetaxel 75 mg/m² giorno 1, adriamicina 50 mg/m² giorno 1, ciclofosfamide 500 mg/m² giorno 1 a cadenza trisettimanale). In totale, venivano effettuati sei cicli dal 15/01/2016 al 24/05/2016.

In data 23/06/2016 la paziente veniva sottoposta a intervento di mastectomia totale destra e dissezione ascellare omolaterale con esame istologico conclusivo per “carcinoma della mammella infiltrante G2 con associata componente *in situ* focale, invasione linfovaskolare presente, stadio patologico ypT3 (5,4 cm) pN3a (41/43), ER: 90%, PgR: 20%, Ki-67: 10%, HER2 equivoco (score 2+) con assenza di amplificazione all'esame FISH”.

In considerazione dell'elevato numero di linfonodi ascellari metastatici ancora presenti dopo terapia primaria, veniva proposto trattamento chemioterapico adiuvante secondo lo schema CMF (ciclofosfamide 600 mg/m² giorni 1 e 8, metotrexato 40 mg/m² giorni 1 e 8, fluorouracile 600 mg/m² giorni 1 e 8 a cadenza mensile) per quattro cicli dal 15/07/2016 al 14/11/2016.

Al termine del trattamento chemioterapico, la paziente iniziava radioterapia su parete toracica, cavo ascellare e fossa sovraclaveare omolaterale concomitante a terapia endocrina adiuvante con letrozolo 2,5 mg/die.

Le visite di follow-up semestrali risultano negative per segni o sintomi di ripresa di malattia fino al 15/05/2018.

Ad agosto 2018 vi era la comparsa di algie a carattere continuo e urente a carico dell'arto inferiore destro, per cui la paziente effettuava in data 14/09/2018 una scintigrafia ossea che documentava “la presenza di aree di iperfissazione del radiotracciante a carico della testa dell'omero sinistro, verosimilmente riferibile a processi flogistico-degenerativi e/o a esiti di pregresso trauma, ma tuttavia meritevole di monitoraggio diagnostico in relazione all'anamnesi oncologica della paziente. Nulla a carico dell'arto inferiore destro”, dove la paziente continuava ad accusare dolore intenso.

Per questo motivo, veniva eseguita in data 26/09/2018 una TC *total body* con e senza mdc che metteva in evidenza un'alterazione della morfologia della testa del femore destro con perdite della trabecolatura ossea e ampie aree di osteorarefazione.

Il dosaggio del CA 15.3 risultava di 101 U/mL.

Nonostante fosse evidente la diagnosi radiologica e clinica di metastasi ossea verosimilmente da carcinoma della mammella, la paziente rifiutava di ricevere qualsiasi trattamento di tipo medico e chirurgico per mancata accettazione e negazione dello stato di malattia. Pertanto, veniva effettuata esclusivamente terapia antalgica, sospendendo la terapia con letrozolo.

A gennaio 2019 la paziente presentava dispnea improvvisa e ingravescente e si recava al Pronto Soccorso del presidio ospedaliero della sua città. In tale sede effettuava un'angio-TC con evidenza di un quadro di embolia polmonare massiva. Intraprendeva terapia con anticoagulanti (NAO), sostituiti con eparina a basso peso molecolare in previsione di una biopsia ossea a carico del femore destro, praticata in data 14/02/2019. L'esame istologico mostrava trattarsi di “metastasi ossea da carcinoma duttale della mammella, ER: 90%, PgR: 1%, Ki-67: 20%, HER2: score 2+ con assenza di amplificazione genica all'esame FISH”.

A seguito di consulto ortopedico, in data 03/03/2019 veniva effettuato intervento di posizionamento di endoprotesi *megasystem* C LINK per frattura patologica della metafisi prossimale del femore destro.

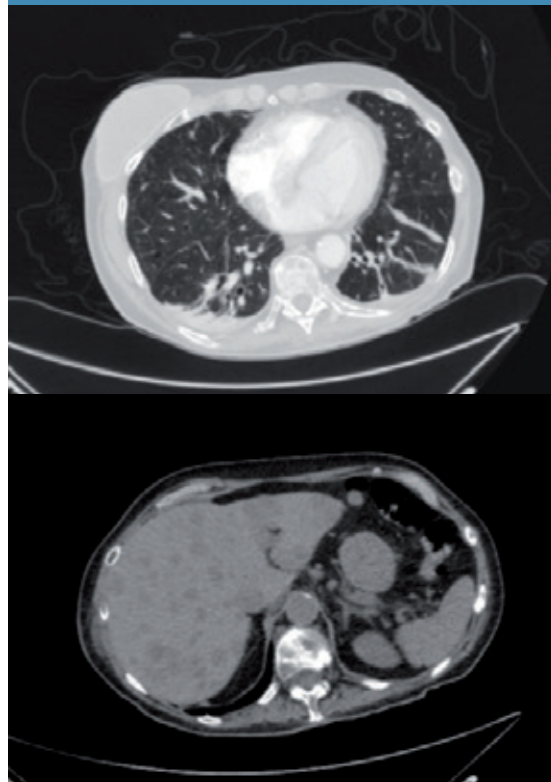
Durante il ricovero, per episodio di sanguinamento nella sede di intervento, si praticava TC del bacino e dell'arto inferiore destro che documentava la presenza di multiple lesioni secondarie a carattere osteodistruttivo.

In data 14/03/2019, per una migliore valutazione dello stato di malattia, la paziente si sottoponeva a PET/TC che mostrava “multiple aree di accumulo patologico del radiofarmaco in tutto lo scheletro assiale e appendicolare, la maggiore a carico del femore destro, le altre aree di minori dimensioni e intensità di captazione localizzate a carico della teca cranica, del rachide e della regione intertrocanterica del femore sinistro, sterno e alcuni archi costali”.

La paziente proseguiva con il solo trattamento antalgico, traendone scarso beneficio.

In data 02/05/2019 effettuava TC *total body* con e senza mdc (**Figura 1**) con riscontro di “numerosi ispessimenti nodulari a carico delle superfici pleuriche costali e scissurali bilateralmente, più numerosi a destra, da verosimile diffusione pleurica di patologia, del diametro massimo di 1 cm. Circoscritte aree di addensamento parenchimale nel cui contesto sono evidenti alcune bronchiectasie e strie lineari di addensamento parenchimale a carico dei segmenti posteriori di entrambi i lobi inferiori, a sede subpleurica. Alcuni linfonodi mediastinici, il maggiore di 7 mm a sede ilare polmonare sinistra. A livello epatico numerose formazioni di tipo secondario a distribuzione plurisegmentaria, del diametro massimo di 2 cm. Falda di versamento nello scavo pelvico con imbibizione del fluido retto-sacrale. Numerose aree di osteolisi focale a carico di tutti i segmenti ossei da secondarismi, la maggiore a carico dell'ala iliaca destra che infiltra il tavolato osseo interno ed esterno e i piani muscolari contigui”. Inoltre, la paziente presentava ipercalcemia e veniva ricoverata in ambiente oncologico per programmare un trattamento sistemico (1). Inoltre, effettuava radioterapia a scopo antalgico a livello dell'ala iliaca destra dal 27/05/2019 al 31/05/2019.

Figura 1/ TC *total body* 02/05/2019



Multipli ispessimenti pleurici, addensamenti parenchimali polmonari, multiple lesioni epatiche

Trattamento

Si proponeva alla paziente trattamento con fulvestrant, che iniziava in data 08/05/2019 in associazione ad abemaciclib (2), per il quale si effettuava richiesta di uso compassionevole. Inoltre, proseguiva con infusioni mensili di acido zoledronico.

In data 30/05/2019 la paziente iniziava l'assunzione di abemaciclib (3) 150 mg, 2 cp/die.

Per quanto riguarda la tollerabilità al trattamento (4), riferiva comparsa di diarrea G1-G2 già nel primo mese di trattamento (intorno alla quindicesima giornata). L'assunzione di loperamide consentiva la completa regressione di tale effetto collaterale in pochi giorni, per cui il trattamento veniva ripreso a dosaggio pieno dopo tre giorni di sospensione.

Follow-up

Dopo quattro cicli di abemaciclib, nel corso dei quali non è stata effettuata riduzione del dosaggio grazie all'assenza di effetti collaterali significativi (riportata unicamente diarrea G1-G2 gestita con loperamide), la paziente veniva sottoposta in data 14/09/2019 a TC *total body* di rivalutazione (**Figura 2**). Essa documentava “riduzione degli ispessimenti nodulari a carico delle superfici pleuriche costali e scissurali bilateralmente, del diametro massimo di 7 mm. Alcuni linfonodi mediastinici a sede ilare polmonare sinistra, immutati. A livello epatico, riduzione per dimensioni delle multiple formazioni di tipo secondario a

distribuzione plurisegmentaria, del diametro massimo di 1,5 cm. Ridotta falda di versamento nello scavo pelvico. Stabili le numerose aree di osteolisi focale a carico di tutti i segmenti ossei da secondarismi, la maggiore a carico dell'ala iliaca destra con ridotta infiltrazione del tavolato osseo interno ed esterno. Quadro di risposta parziale a livello pleurico ed epatico e stabilità di malattia a livello osseo". I marcatori tumorali mostravano una sensibile riduzione, infatti il dosaggio del CA15.3 era pari a 607 vs 723 U/mL, e il CEA 11,1 vs 23,6 ng/mL. Inoltre, dopo quattro mesi di trattamento, la paziente mostrava un sensibile miglioramento delle condizioni cliniche generali e del *performance status*, dell'appetito e appariva in grado di deambulare autonomamente nonostante le numerose metastasi ossee, accusando esclusivamente diarrea G1-G2, ben gestita con assunzione precoce di loperamide.

Figura 2/ TC total body 14/09/2019



Risposta parziale a livello toracico e riduzione dimensionale delle lesioni epatiche

Il commento dell'esperto

In considerazione dell'effetto collaterale tipico di abemaciclib, la diarrea, la precoce assunzione di loperamide è cruciale nella gestione di questa situazione clinica. Informare correttamente il paziente e intervenire il prima possibile sulla tossicità è fondamentale per evitare una intempestiva sospensione o riduzione di dose di abemaciclib.

La TC total body di rivalutazione del 03/02/2020 mostrava "a carico dei polmoni, rispetto al precedente esame del 14/09/2019, una minima riduzione di volume delle due nodulazioni della pleura scissurale a destra (attualmente diametro massimo 3 mm); sostanzialmente invariati i restanti reperti polmonari. Pressoché immutate le due adenopatie in sede ilare destra e paratracheale sinistra (diametro trasverso di 6 mm circa). Sostanzialmente invariati i restanti reperti a carico del cranio, torace, addome, pelvi rispetto alla precedente TC; in particolare, pressoché immutate per numero e dimensioni le multiple lesioni nodulari secondarie in sede epatica e le diffuse lesioni ossee secondarie con cuneizzazione somatica di D12 e D10. Persistono linfonodi con diametro trasverso di circa 7 mm in sede iliaca esterna bilaterale e para-aortica. Quadro di risposta parziale al trattamento, sostanzialmente sovrapponibile al precedente esame di settembre 2019". Inoltre, si rilevava un'ulteriore riduzione progressiva dei marcatori tumorali (CA15.3: 420,7 vs 607,0 U/mL, CEA: 11,5 vs 11,1 ng/mL).

Nel corso dell'ultima visita di controllo, effettuata in data 09/06/2020, veniva riferita astenia e gli esami di laboratorio mostravano un rialzo dei marcatori tumorali (CA15.3: 670,6 vs 420,7 U/mL, CEA: 21,9 vs 11,1 ng/mL).

Pertanto, si richiedeva una TC total body per rivalutazione dello stato di malattia.

In attesa del nuovo bilancio di estensione, veniva prescritto un tredicesimo ciclo di abemaciclib (5) a dose piena.

Take home messages

In considerazione del fatto che la prima manifestazione di ripresa di malattia ossea si era evidenziata con la comparsa di dolore all'arto inferiore destro nell'agosto 2018, quando la paziente era ancora in corso di trattamento con letrozolo adiuvante, la paziente va considerata come resistente al trattamento ormonale (resistenza primaria) (1). La paziente, pertanto, aveva le caratteristiche delle pazienti arruolate nello studio MONARCH-2 (2).

La paziente ha avuto una brillante risposta a livello delle lesioni epatiche dove anche il MONARCH-2 aveva dimostrato un beneficio significativo dall'associazione abemaciclib + fulvestrant. In conclusione, il trattamento con abemaciclib + fulvestrant va considerato come un'opzione terapeutica di prima scelta nelle pazienti che hanno sviluppato una resistenza primaria o secondaria a una iniziale terapia endocrina, per l'elevata efficacia e la buona tollerabilità.

Bibliografia

1. Giuliano M, et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1360–1369.
2. Sledge GW, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2875–2884.
3. Goetz MP, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3638–3646.
4. Palumbo A, et al. Abemaciclib: The newest CDK4/6 inhibitor for the treatment of breast cancer. *Ann Pharmacother* 2019; 53: 178–185.
5. Johnston S, et al. MONARCH 3 final PFS: A randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2019; 5: 5.

Si ringrazia per il contributo alla realizzazione del caso clinico:

Anna Russo

U.O. di Oncologia Medica, IRCCS Giovanni Paolo II, Bari

Caso clinico 7

Paziente affetta da carcinoma della mammella *luminal-B like* endocrino-resistente metastatica a livello osseo e viscerale

Giulia Mammone

Scenario clinico

Donna di 54 anni in buone condizioni generali alla diagnosi. Karnofsky *performance status* (KPS) 100% e ECOG PS=0. Anamnesi familiare negativa per neoplasia mammaria e/o ovarica. Ex fumatrice di circa 10 sigarette/die, non storia di abuso alcolico, non precedente assunzione di pillola anticoncezionale. Menarca all'età di 13 anni con successivi cicli regolari, due gravidanze con allattamento al seno per sei mesi, menopausa dall'età di 50 anni. In anamnesi patologica remota, favismo e ipertensione arteriosa in trattamento con ace-inibitori.

Diagnosi

La storia clinica della paziente iniziava a novembre 2017 quando, durante regolari controlli di screening, eseguiva mammografia ed ecografia mammaria con riscontro, a livello del quadrante supero-esterno della mammella sinistra, di lesione dubbia con diametro massimo di 24x14 mm. La suddetta lesione veniva sottoposta ad ago-biopsia risultando, all'esame istologico, un carcinoma duttale infiltrante, scarsamente differenziato, G3 secondo il *Nottingham Prognostic Index* (score 9=3+3+3), recettori per gli estrogeni (ER): 98%, recettori per il progesterone (PgR): 10%, indice di proliferazione (Ki-67): 27%, HER2: score 0/1+.

A gennaio 2018 la paziente si sottoponeva a intervento chirurgico di quadrantectomia supero-esterna sinistra con biopsia del linfonodo sentinella. L'esame istologico definitivo confermava la presenza di carcinoma duttale infiltrante, diametro massimo 25 mm, scarsamente differenziato, G3 (score 9=3+3+3), ER: 100%, PgR: 10%, Ki-67: 38%, HER2: score 0/1+; a livello del cavo ascellare omolaterale i due linfonodi asportati risultavano sede di malattia. La paziente veniva pertanto sottoposta a linfadenectomia ascellare sinistra con la seguente stadiazione finale: pT2 pN1a (2/11). La TC *total body* e la scintigrafia ossea risultavano negative per lesioni a distanza. In considerazione dello stadio e dell'assetto biologico, si poneva indicazione a chemioterapia adiuvante secondo schema epirubicina 90 mg/m², ciclofosfamide 600 mg/m² al giorno 1 per quattro cicli ripetuti ogni 21 giorni e, a seguire, paclitaxel settimanale per

12 somministrazioni. Il suddetto trattamento, iniziato a febbraio 2018, è stato terminato a luglio 2018 con discreta tolleranza. Al termine della chemioterapia, in accordo con le linee guida internazionali, la paziente ha proseguito il percorso adiuvante con radioterapia e ormonoterapia (letrozolo 2,5 mg/die) e, da ottobre 2018, ha iniziato regolari controlli di follow-up presso il nostro Centro. A novembre 2019, dopo un intervallo libero da malattia di 22 mesi, la paziente notava la comparsa di multiple lesioni rilevate, eritematose, non dolenti e non pruriginose, a carico del cuoio capelluto, sulle quali veniva eseguita ago-biopsia incisionale; all'esame istologico si evidenziava localizzazione dermica di carcinoma con caratteri morfologici compatibili con primitività mammaria, ER: 90%, PgR: 20%, Ki-67: 25%, HER2: score 0/1+.

Il commento dell'esperto

Il caso clinico descritto fa riferimento a una condizione di resistenza endocrina primaria, definita come il riscontro di progressione di malattia (PD) durante l'ormonoterapia neoadiuvante o adiuvante (o ≤ 12 mesi dal termine dell'ormonoterapia adiuvante), oppure come PD entro i sei mesi dall'inizio di ormonoterapia per carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico (1). La nostra paziente ha infatti presentato una progressione clinica, biochimica e strumentale durante l'ormonoterapia adiuvante, dopo 16 mesi dall'inizio del trattamento.

La PET/TC con fluorodesossiglucosio (FDG) mostrava la presenza di captazione patologica a livello di multiple lesioni scheletriche (**Figura 1**) (teca cranica, omeri e scapole bilateralmente, tutti i metameri vertebrali, sterno, alcuni archi costali, bacino, sacro con voluminosa lesione a carattere osteodistruttiva, femore destro). Si segnalavano, inoltre, cinque lesioni secondarie epatiche nei segmenti I, III, IVa e IVb (**Figura 2**) e un linfonodo pericardiofrenico di diametro massimo 30 mm di aspetto secondario.

Figura 1/ PET/TC con FDG novembre 2019: lesioni ossee



Figura 2/ PET/TC con FDG novembre 2019: lesioni epatiche



Al momento della diagnosi della malattia metastatica la paziente si presentava in discrete condizioni generali (KPS=90%, ECOG PS=1). Riferiva la presenza di dolore puntorio a livello del femore destro (*numerical rating scale* pari a 6), per cui si programmava radioterapia a scopo antalgico.

Trattamento

In considerazione della recidiva cutanea, ossea ed epatica in corso di terapia endocrina adiuvante, in accordo con i risultati dello studio MONARCH-2, si poneva indicazione a trattamento di prima linea con abemaciclib 150 mg due volte/die, associato a fulvestrant 500 mg a intervalli di un mese, con una dose aggiuntiva di 500 mg somministrata due settimane dopo la dose iniziale. Si programmava, inoltre, terapia preventiva con denosumab 120 mg un'iniezione sc da effettuare ogni 28 giorni, previa esecuzione di ortopantomografia e valutazione odontoiatrica.

Il commento dell'esperto

Abemaciclib è un inibitore orale delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK) 4/6 e si differenzia dagli altri inibitori di cicline per la struttura e in quanto 14 volte più potente nell'inibire le cicline D1/CDK 4 e D3/CDK 6. Determinando l'inibizione della fosforilazione della proteina del retinoblastoma, arresta il ciclo cellulare in fase G1 bloccando la crescita cellulare.

Ottimi dati in termini di overall survival (OS) e progression-free survival (PFS), oltre a una buona tolleranza, sono stati riscontrati all'interno dello studio di fase III MONARCH-2, ove le pazienti venivano randomizzate a ricevere abemaciclib + fulvestrant o placebo + fulvestrant.

La paziente ha iniziato il suddetto trattamento a dicembre 2019. Gli esami di laboratorio basali risultavano nella norma, si segnalava unicamente una leggera anemia normocitica (emoglobina=10 g/dL). I marcatori tumorali basali risultavano essere parametro di malattia, in particolare il CA 15.3 risultava pari a 400 U/mL (valore di riferimento <32 U/mL).

Dopo circa due settimane dall'inizio del trattamento la paziente manifestava diarrea G3 secondo CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) v5, non responsiva alla loperamide. In accordo con le indicazioni presenti in scheda tecnica, si decideva di sospendere abemaciclib fino a completa risoluzione della diarrea e di riprendere il trattamento alla dose ridotta di 100 mg due volte/die.

Follow-up

La paziente ha tollerato discretamente la dose ridotta del farmaco e ha effettuato continuativamente la terapia per quattro mesi. Nel corso del trattamento venivano monitorati parametri clinici (lesioni cutanee del cuoio capelluto) e biochimici (valore CA 15.3). Dopo circa due mesi di trattamento si osservava una netta riduzione nel numero e nelle dimensioni delle lesioni cutanee insieme a una risposta parziale biochimica (CA 15.3, a febbraio 2020, risultava pari a 150 U/mL).

Ad aprile 2020 la paziente presentava una completa risoluzione delle lesioni cutanee. Il marcatore tumorale CA 15.3 risultava nei limiti con un valore pari a 32 vs 400 U/mL di dicembre 2019. La PET/TC con FDG evidenziava un quadro di risposta completa metabolica, con totale regressione dei reperti di iperfissazione del tracciante, precedentemente segnalati a livello epatico e osseo. In considerazione dell'eccellente risposta clinica, biochimica e strumentale e della buona tolleranza, si decideva di prose-

guire con lo stesso schema di trattamento per ulteriori quattro mesi. Da aprile a luglio 2020 la paziente ha proseguito il trattamento con abemaciclib (dose ridotta a 100 mg due volte/die) e fulvestrant. Durante le visite di controllo effettuate mensilmente, la paziente riferiva buona tolleranza al trattamento e all'obiettività clinica non si apprezzava la comparsa di nuove lesioni cutanee. Gli esami ematochimici risultavano nella norma e il marcatore tumorale CA 15.3 risultava negativo.

La PET/TC effettuata a luglio 2020 confermava il quadro di risposta completa metabolica, pertanto la paziente sta tuttora proseguendo il trattamento con abemaciclib e fulvestrant con un intervallo libero da progressione di nove mesi.

Take home messages

Nella casistica dello studio MONARCH-2, il 25,3% della popolazione studiata presentava una resistenza endocrina primaria, e solo l'8,8% presentava una PD entro i 12 mesi dal termine della terapia ormonale adiuvante (2). In una recente analisi è stato riscontrato un maggiore impatto in termini di aumento dell'OS nelle pazienti con endocrino-resistenza primaria che ricevevano abemaciclib in associazione a fulvestrant, rispetto a placebo, con una precoce separazione delle curve entro il primo anno (3). Nelle pazienti con malattia viscerale alla diagnosi trattate con abemaciclib e fulvestrant è stata osservata un'importante riduzione del rischio di PD o decesso rispetto al braccio con placebo (*hazard ratio*, HR: 0,481; 95% *confidence interval*, CI: 0,369–0,627; PFS mediana di 14,7 vs 6,5 mesi) (1). Analisi successive hanno anche evidenziato come in questo *setting* a prognosi sfavorevole ci sia un impatto ancora maggiore in termini di OS rispetto alle pazienti con malattia solo ossea, determinando una precoce separazione delle curve del braccio di trattamento con abemaciclib rispetto al braccio con placebo nei primi sei mesi (2).

Bibliografia

1. Milani A, et al. Overcoming endocrine resistance in metastatic breast cancer: Current evidence and future directions. *World J Clin Oncol* 2014; 5: 990–1001.
2. Sledge GW, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2875–2884.
3. Sledge GW, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ErbB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy—MONARCH 2. A randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020; 6: 116–124.

Caso clinico 8

Abemaciclib: eventi avversi e riduzione di dose

Federico Piacentini

Scenario clinico

La paziente è una donna di 64 anni, in stato post-menopausale dall'età di 51 anni, in ottime condizioni cliniche generali (ECOG *performance status* (PS)=0).

Non riporta significativa familiarità per neoplasie, in particolare per carcinoma mammario e/o ovarico. In anamnesi: insufficienza renale cronica in stadio III in follow-up nefrologico, ipercolesterolemia con ateromasia carotidea controllata con statine, intolleranza glucidica in dietoterapia. Dopo oltre cinque anni dal termine del trattamento chemio e ormonoterapico adiuvante per carcinoma mammario endocrino-sensibile, le vengono diagnosticate metastasi scheletriche e linfonodali da carcinoma mammario a fenotipo *luminal-A like*.

Diagnosi

All'età di 39 anni, la paziente era stata sottoposta a quadrantectomia supero-esterna sinistra e dissezione del cavo ascellare omolaterale con diagnosi di carcinoma duttale infiltrante G2 (recettori per gli estrogeni (ER) e per il progesterone (PgR): 95%, indice di proliferazione (Ki-67): 11%, HER2 non testato all'epoca; stadio IIIC, pT2 N3 M0, secondo AJCC 2018).

Dopo l'intervento chirurgico veniva somministrata chemioterapia adiuvante secondo lo schema CMF (ciclofosfamide 600 mg/m², metotrexato 40 mg/m², fluorouracile 600 mg/m² - giorni 1, 8 ogni 28 giorni) per sei cicli, radioterapia complementare sulla mammella residua e sulle stazioni linfonodali clavo-ascellari di sinistra (50 Gy), ormonoterapia con triptorelina 3,75 mg ogni 28 giorni e tamoxifene 20 mg/die, che proseguiva fino ad aprile 2000, per cinque anni complessivi di terapia adiuvante.

Nel 2009, per persistenza di dolore all'arto inferiore sinistro (con *imaging* di primo livello, attraverso RX bacino + femore, negativo) e riscontro di un lieve incremento di CEA e CA 15.3, eseguiva PET con ¹⁸F-fluorodesossiglucosio (FDG): si evidenziavano aree di ipercaptazione patologica a carico dei somi vertebrali in D5, L1, L3, L5, scapole, arco anteriore della IV costa destra, emibacino e femore di sinistra, oltre che linfadenopatie sospette in sede sovraclaveare e ilo-polmonare sinistra.

Si eseguiva biopsia linfonodale in corrispondenza del reperto sovraclaveare che confermava la recidiva di carcinoma duttale infiltrante G2 con recettori ormonali altamente positivi, e stato di HER2 negativo in immunoistochimica.

Trattamento

A partire da dicembre 2009 la paziente iniziava trattamento endocrino di prima linea con letrozolo 2,5 mg/die, in associazione ad acido zoledronico a dosaggio ridotto e in lenta infusione con idratazione supplementare in rapporto alla nota insufficienza renale cronica. Persistendo la sintomatologia dolorosa, si eseguiva trattamento radioterapico con finalità antalgica sul rachide D10-S1 (25 Gy) e sul femore sinistro (30 Gy). I successivi esami di stadiazione documentavano progressiva evoluzione osteoaddensante delle lesioni scheletriche e riduzione delle captazioni patologiche linfonodali.

A ottobre 2016 proseguiva la terapia anti-riassorbitiva ossea con denosumab 120 mg mensili, sempre in associazione a letrozolo.

Alla PET/TC di luglio 2018 veniva documentato un lieve aumento dell'attività metabolica soltanto a livello dei linfonodi sovraclaveari a sinistra e della IV costa destra. In considerazione dell'indolenza della patologia, si decideva di proseguire letrozolo con stretto monitoraggio evolutivo.

Ripetute PET/TC hanno confermato una sostanziale stabilità di malattia fino a ottobre 2019: alla PET/TC del mese successivo si riscontrava un'inequivocabile progressione scheletrica e linfonodale di malattia (**Figura 1A**).

A novembre 2019 intraprendeva pertanto terapia con abemaciclib 150 mg due volte/die, in associazione a fulvestrant 500 mg ogni 28 giorni (eccetto il primo quando ha ricevuto la somministrazione ogni 14 giorni come da scheda tecnica).

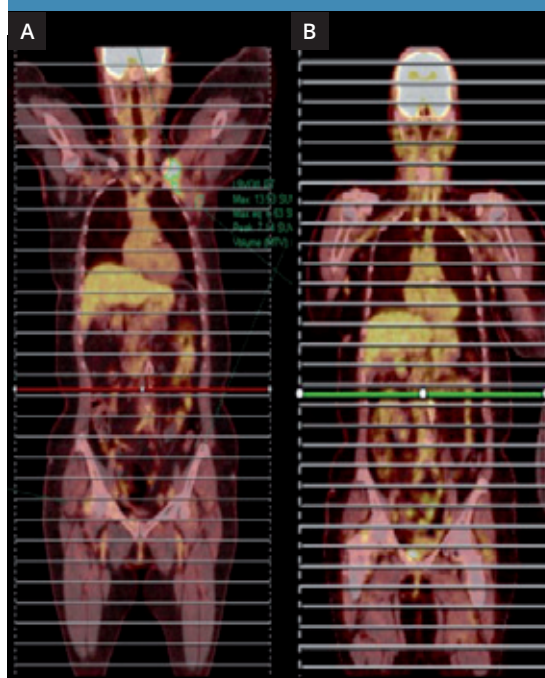
Dopo quattro giorni, la paziente ha riferito diarrea fino a G2, perdurata per oltre tre giorni nonostante dieta astringente, terapia con loperamide e sospensione di abemaciclib dal giorno successivo alle prime scariche (ne conseguivano *fatigue* e iporessia secondaria).

La tossicità intestinale regrediva prima a G1 e poi in modo completo nell'arco dei due giorni seguenti. Il quadro clinico si ripresentava similmente alla ripresa della terapia con abemaciclib 150 mg due volte/die, cosicché si decideva di proseguire il trattamento adottando una riduzione di dose a 100 mg due volte/die. La tolleranza gastro-intestinale diventava così compatibile con il prosieguo terapeutico.

Al controllo degli esami bioumorali preliminari al terzo ciclo, si documentava però una progressiva anemizzazione fino a 9,4 g/dL, senza alterazioni dell'assetto marziale o vitaminico, che non si riusciva a correggere con il supporto eritropoietinico. Dal quinto ciclo anche la conta piastrinica subiva un progressivo e sensibile decremento fino a 51.000/ μ L (G2 secondo CTCAE v4.0). La conta leucocitaria si è sempre mantenuta entro G2.

Abemaciclib veniva pertanto nuovamente sospeso sino a recupero dei valori di emoglobina e di piastrine (rispettivamente pari a 11,2 g/dL e 142.000/ μ L) all'inizio del sesto ciclo.

Figura 1/ A. PET/TC novembre 2019 (*baseline*);
B. PET/TC maggio 2020 (*re-staging*)



Dopo sei mesi di terapia con abemaciclib in associazione a fulvestrant, è possibile apprezzare la sostanziale "scomparsa" della captazione in sede sovraclaveare sinistra

Il commento dell'esperto

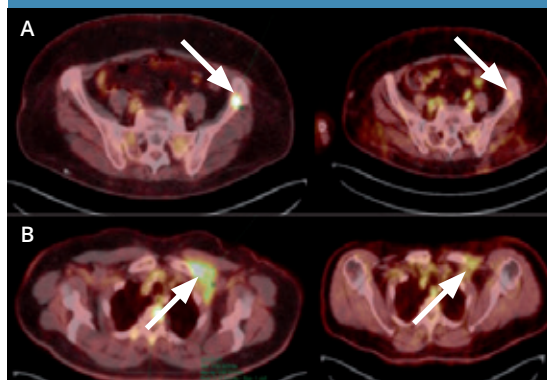
Tra gli effetti collaterali segnalati nel MONARCH-2 si trova anche l'anemizzazione, riscontrata nel 29% delle pazienti trattate con abemaciclib (soltanto nel 7,2% dei casi di grado 3 o 4) vs 3,6% nel braccio di controllo. Il 15,6% delle pazienti nel braccio sperimentale, inoltre, ha avuto trombocitopenia (vs 2,7% del placebo) (1). Si sottolinea, inoltre, che abemaciclib è metabolizzato prevalentemente per via epatica: il suo utilizzo è quindi consentito anche in pazienti affetti da insufficienza renale, seppur con attento monitoraggio della creatininemia.

Follow-up

La prima rivalutazione strumentale di malattia con PET/TC di maggio 2020 documentava netta riduzione per estensione e gradiente metabolico dell'iper-metabolismo in sede sovraclaveare sinistra (Figura 1B e 2B) e la pressoché completa normalizzazione dei reperti precedentemente descritti a livello scheletrico (Figura 2A).

Da allora la paziente assume abemaciclib 50 mg due volte/die, con ottima tolleranza, soggettiva ed ematologica. A latere non si è registrata alcuna alterazione significativa degli indici di funzionalità renale, nonostante una pre-esistente condizione di insufficienza renale cronica.

Figura 2/ Evoluzione strumentale del quadro di malattia a livello ilare e sovraclaveare



A. Confronto della captazione a livello dell'ala iliaca sinistra (freccia) tra novembre 2019 (sinistra) e maggio 2020 (destra); B. Dettaglio della lesione sovraclaveare sinistra (freccia) a novembre 2019 (sinistra) e a maggio 2020 (destra)

Take home messages

La tossicità gastrointestinale costituisce l'effetto collaterale più precoce della terapia con abemaciclib, come atteso in base ai risultati dello studio registrativo MONARCH-2 nel quale vengono riportati tassi dell'86,4 e del 26,5% di diarrea e iporessia (di ogni grado), rispettivamente (1). I sintomi in questo caso si sono risolti con la temporanea sospensione e la riduzione di dose del farmaco a 100 mg due volte/die, riportata solo nel 29,9% delle donne arruolate nel MONARCH-2. Inoltre, nello studio MONARCH-2 si è registrato un *overall response rate* (risposta completa (RC) + risposta parziale (RP)) nel 35,2% delle pazienti in fulvestrant + abemaciclib, uno dei più alti mai osservati in studi di fase III con pazienti progredite in corso di ormonoterapia per *metastatic breast cancer* (MBC); il 3,1% delle pazienti ha addirittura perseguito una RC cronica (2) (nella popolazione ITT).

Bibliografia

1. Robert M, et al. *Pharmacokinetic drug evaluation of abemaciclib for advanced breast cancer. Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019; 15: 85–91.
2. Sledge GW, et al. *MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. J Clin Oncol* 2017; 35: 2875–2884.

Si ringraziano per il contributo alla realizzazione del caso clinico:

Monica Barbolini^{1,2}, Claudia Omarini²

¹*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto,
Università di Modena e Reggio Emilia*

²*Divisione di Oncologia Medica, Azienda Universitaria Policlinico di Modena*

Caso clinico 9

Abemaciclib, una nuova *chance* terapeutica per le pazienti con patologia ormono-resistente

Marianna Sirico

Scenario clinico

Donna di 74 anni, in buone condizioni generali, diabetica e ipertesa in trattamento medico farmacologico con ace-inibitore, diuretico non tiazidico, calcio-antagonista e con ipoglicemizzante orale (metformina 850 mg). Inoltre, assumeva antiaggregante orale come prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari e inibitore di pompa protonica a supporto gastrico.

Assenza di familiarità per patologia oncologica della mammella o dell'ovaio.

Diagnosi

Nel febbraio 2018 la paziente si recava presso un Centro Senologico per auto-riscontro di un diffuso ispessimento cutaneo a livello della mammella sinistra, noto da almeno due anni. Durante la visita, le veniva consigliato un approfondimento diagnostico-strumentale. Alla mammografia e successivamente all'ecografia si evidenziavano immagini sospette in sede retroareolare e in corrispondenza del quadrante supero-esterno (QSE) della mammella sinistra, in un quadro compatibile con linfangite carcinomatosa. Alla luce di tale riscontro, la paziente veniva sottoposta a *core-biopsy* e contestualmente ad agoaspirato linfonodale omolaterale. L'esame istologico poneva diagnosi di carcinoma invasivo di tipo non speciale, B5, recettori per gli estrogeni (ER): 90%, recettori per il progesterone (PgR): 0%, indice di proliferazione (Ki-67): 15%, HER2: *score* 2+, (equivoco), in assenza di amplificazione genica all'esame FISH. L'agoaspirato linfonodale risultava positivo per la presenza di cellule epiteliali neoplastiche (C5). Successivamente, veniva sottoposta a stadiazione completa con ecografia dell'addome, radiografia del torace e scintigrafia ossea che risultavano nella norma. I marcatori tumorali CEA e CA 15.3 erano nel *range* di normalità.

Trattamento

In considerazione delle buone condizioni cliniche della paziente e delle caratteristiche isto-patologiche della neoplasia mammaria, nell'aprile del 2018 iniziava chemioterapia neoadiuvante con epirubicina 90 mg/m², ciclofosfamide 60 mg/m² per quattro cicli trisettimanali, associati a paclitaxel 90 mg/m² settimanale per 12 somministrazioni consecutive.

Dopo due somministrazioni di chemioterapia con paclitaxel, si assisteva a un peggioramento clinico della lesione mammaria sinistra, con comparsa di dolore, arrossamento cutaneo diffuso in tutto l'ambito mammario, e di ulteriori noduli cutanei satelliti sia omolaterali sia controlaterali. Per tale motivo, si decideva di interrompere il trattamento chemioterapico in atto. Inoltre, la paziente si presentava ai controlli molto sofferente e astenica e poco disposta ad affrontare un ulteriore trattamento chemioterapico. Pertanto, nel novembre 2018 veniva prescritto un trattamento endocrino a base di letrozolo 2,5 mg/die. Nel giugno del 2019, dopo circa sette mesi dall'inizio della terapia endocrina, la paziente giungeva alla nostra attenzione per un secondo parere. Come inquadramento diagnostico, si richiedeva una tomografia a emissione di positroni (PET/TC), che documentava diffusi ispessimenti nodulari alla mammella sinistra (SUV max 5,2), in sede cutanea e sottocutanea della regione mammaria omolaterale (SUV max 4,3), focali accumuli in sede ascellare e retropettorale, a livello del muscolo pettorale sinistro (SUV max 4,0) e della catena mammaria interna di sinistra (SUV max 3,3). In via collaterale documentava un'iper captazione puntiforme a livello di noduli polmonari bilaterali (Figura 1).

In considerazione della progressione di malattia durante trattamento endocrino e al fine di procedere a una caratterizzazione istopatologica, in data 07/06/2019 la paziente veniva sottoposta a biopsia escissionale di un nodulo cutaneo patologico a livello della parete toracica di sinistra.

L'esame istologico documentava la presenza di metastasi dermo-ipodermiche di adenocarcinoma compatibile con primitività mammaria, G3, ER: 91–100%, PgR <10%, Ki-67: 25–30%, c-ErbB2: score 1+. Nel luglio 2019, alla luce dell'esito dell'esame istologico che confermava le caratteristiche biologiche del tumore primitivo e dell'evidente endocrino-resistenza primaria (linee guida ESMO 2017 definizione), dopo discussione collegiale si decideva di iniziare trattamento con abemaciclib 150 mg 1 cp due volte/die, associato a fulvestrant 500 mg 1 fl im ogni 28 giorni (al primo ciclo prevista dose di carico in quattordicesima giornata). La paziente tollerava bene il trattamento, a eccezione della comparsa di astenia G3 e di diarrea G1, gestita al domicilio con l'assunzione di loperamide, abbondante idratazione (2 L/die) e una dieta povera di scorie, con conseguente regressione della sintomatologia. Agli esami ematochimici si riscontrava, inoltre, un rialzo degli indici di funzionalità epatica (AST=148 U/L, ALT=125 U/L) e della gamma glutamil-transferasi (GGT) G2 (198 U/mL).

La PET/TC di rivalutazione, effettuata dopo circa tre mesi di trattamento, mostrava una riduzione in termini di estensione e di intensità della captazione a carico dei diffusi addensamenti nodulari della mammella sinistra (SUV max 2,3 vs 5,2), una residua captazione a carico delle adenopatie segnalate in sede ascellare e retropettorale omolaterale (SUV max 1,8 vs 4,3), a livello della catena mammaria sinistra (SUV max 1,8 vs 3,3) e la scomparsa dei noduli polmonari precedentemente evidenziati. Alla luce del beneficio ottenuto, si decideva di proseguire il trattamento in atto (Figura 2).

Figura 1/ PET/TC eseguita dopo sette mesi dall'inizio del trattamento endocrino con inibitore dell'aromatasi

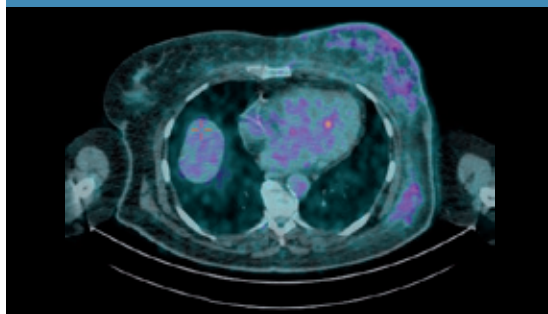
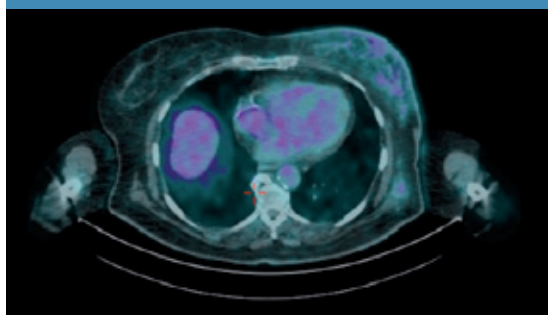


Figura 2/ PET di rivalutazione dopo circa tre mesi di trattamento con abemaciclib e fulvestrant



Follow-up

La paziente è stata valutata in ambulatorio oncologico a cadenza mensile. Durante tale periodo, si assisteva a un netto e progressivo miglioramento delle condizioni cliniche generali, con riduzione dei noduli cutanei e dell'arrossamento perinodulare. In particolare, dopo circa 12 mesi di trattamento, i noduli cutanei non erano clinicamente rilevabili. Inoltre, la mammella appariva più rosea, meno dura e di consistenza parenchimatosa.

La PET di valutazione effettuata nell'agosto del 2020 confermava la risposta clinica, evidenziando la scomparsa della captazione a livello cutaneo e sottocutaneo in regione mammaria omolaterale e a livello della catena mammaria interna di sinistra. Persisteva unicamente un focale iperaccumulo di aspetto nodulare a livello del quadrante infero-interno e del QSE della mammella sinistra (SUV max 2,0) e dei linfonodi in sede ascellare e pettorale omolaterale, tuttavia non significativamente captanti (SUV max 1,5).

Il commento dell'esperto

In un'analisi esploratoria dello studio MONARCH-2, sono stati analizzati i dati relativi alla dimensione del tumore: in particolare, dopo 12 cicli di trattamento è stata riscontrata una variazione media delle dimensioni della neoplasia del -62,5% nel braccio sperimentale e del -32,8% nel braccio placebo. Il best response rate si attesta rispettivamente intorno al 72 vs 56,1%. Questi dati confermano l'efficacia della combinazione abemaciclib e fulvestrant nelle pazienti affette da tumore ormono-responsivo HER2-negativo.

In ragione della ottima risposta ottenuta dalla terapia in corso, il caso veniva ridiscusso collegialmente. Il chirurgo senologo, con lo scopo di ottenere un controllo locale di malattia, poneva indicazione per intervento chirurgico di mastectomia sinistra e linfadenectomia ascellare.

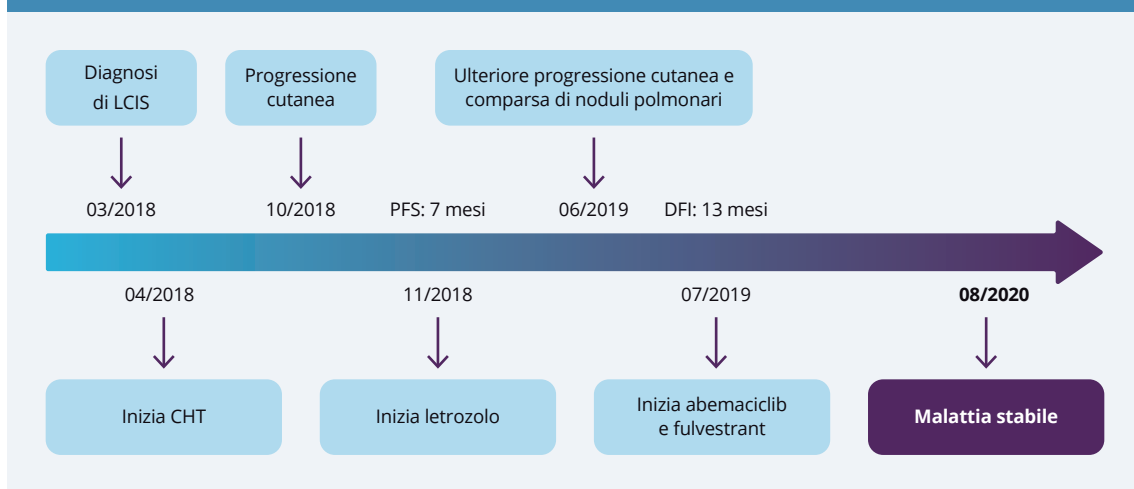
Dal punto di vista oncologico, tuttavia, la paziente resta in IV stadio, pertanto si ritiene opportuno proseguire con il trattamento oncologico in atto con abemaciclib e fulvestrant.

Take home messages

Dallo studio MONARCH-2 e in particolare dall'analisi per sottogruppi si è dimostrato che l'uso di abemaciclib mostra un beneficio e un vantaggio in termini di *progression-free survival* (PFS) nelle pazienti con tumore a cattiva prognosi, ossia caratterizzate dall'assenza dell'espressione di PgR, un indice di proliferazione Ki-67 elevato e metastasi viscerali (2, 3).

La scelta del trattamento deve essere pertanto effettuata sulla base delle caratteristiche istopatologiche della neoplasia. Nel caso clinico proposto, sintetizzato nella [Figura 3](#), si riscontra assenza dell'espressione di PgR e il *grading* è pari a 3. Inoltre, la precoce progressione in corso di trattamento ormonale adiuvante è espressione di chiara endocrino-resistenza. Tali caratteristiche rendono la paziente candidabile a trattamento con abemaciclib e fulvestrant.

Figura 3/ Caso clinico in sintesi



Bibliografia

1. Patnaik A, et al. Efficacy and safety of abemaciclib, an inhibitor of CDK4 and CDK6, for patients with breast cancer, non-small cell lung cancer, and other solid tumors. *Cancer Discov* 2016; 6: 740–753.
2. Sledge GW, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer who progressed on endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl_15): 1000.
3. Schettini F, et al. Overall survival of CDK4/6-inhibitors-based treatments in clinically relevant subgroups of metastatic breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2020; djaa071.

Caso clinico 10

Malattia viscerale e resistenza endocrina primaria: è sempre necessaria la chemioterapia?

Rosalba Torrisi, Flavia Jacobs

Scenario clinico

Donna di 40 anni, in buone condizioni cliniche generali, senza comorbidità, con uno stile di vita sano (non fumatrice, alimentazione varia, occasionale attività fisica e indice di massa corporea pari a 18), due gravidanze a termine (all'età di 31 e 33 anni), allattamento al seno per 34 mesi totali, nessuna interruzione di gravidanza, assunzione di estro progestinici per 10 anni. Familiarità di secondo grado per carcinoma mammario (zia materna a 80 anni).

Diagnosi

Nell'ottobre del 2016, all'età di 36 anni, notava la comparsa di una secrezione giallastra a livello del capezzolo di sinistra, associata a segni di infiammazione locale e mastodinia.

L'ecografia mammaria evidenziava a livello del quadrante supero-interno di sinistra ectasia duttale e una piccola formazione intraduttale di circa 5 mm, sospetta in prima ipotesi per papilloma.

Veniva quindi sottoposta a resezione radioguidata dei dotti con asportazione di un'area di maggiore densità ad aspetto dubbio con diagnosi di carcinoma infiltrante della mammella, istotipo non speciale G2, di tipo *luminal-A* (recettori per gli estrogeni, ER: 90%, recettori per il progesterone, PgR: 60%, indice di proliferazione, Ki-67: 10%, HER2: *score* 1+), con presenza di invasione vascolare peritumorale e interessamento diffuso dei margini della resezione.

Alla luce di tale diagnosi, in data 11/11/2016 la paziente si sottoponeva a intervento chirurgico di mastectomia mammaria sinistra *skin sparing*, biopsia del linfonodo sentinella, asportazione dei linfonodi ascellari e ricostruzione mammaria con espansore.

L'esame istologico definitivo confermava la presenza di carcinoma infiltrante della mammella, istotipo non speciale G2, di tipo *luminal-A* (ER: 90%, PgR: 60%, Ki-67: 10%, HER2: *score* 1+). Questa volta i margini della lesione erano indenni da neoplasia e non era presente un'invasione linfovaskolare. I due linfonodi sentinella analizzati risultavano entrambi micrometastatici e dunque si procedeva a una dissezione linfonodale ascellare senza evidenza di metastasi negli altri 19 linfonodi esaminati. Secondo la stadiazione definitiva, si trattava dunque di un pT1c (13mm) pN1mi (2/21).

A completamento della stadiazione la paziente eseguiva una radiografia del torace e un'ecografia dell'addome, entrambe negative per lesioni secondarie.

Il caso veniva discusso in sede multidisciplinare, dove veniva proposto l'avvio di una terapia endocrina con inibitore dell'aromatasi per cinque anni, associato, in considerazione dell'età pre-menopausale della paziente, a LHRH analogo.

Tenendo conto dell'età d'insorgenza, veniva consigliata anche una visita genetica la quale, sulla base dell'anamnesi oncologica personale della paziente e riconosciuti i criteri di eleggibilità all'esecuzione del test genetico, eseguiva un test molecolare per la ricerca delle mutazioni nei geni *BRCA1* e *BRCA2*, risultato negativo.

Veniva proposta anche una visita ginecologica presso il *Fertility Center* per discutere le procedure di criopreservazione, che la signora rifiutava.

La paziente avviava così exemestane al dosaggio di 25 mg (1 cp/die) e leuprorelina 3,75 mg/mL (1 fl ogni 28 giorni).

Ad agosto del 2017 la paziente eseguiva la prima ecografia mammaria di follow-up che mostrava, oltre i normali esiti di mastectomia sinistra con posizionamento di espansore, a livello del quadrante superiore-esterno di destra una sfumata formazione iso-ipoecogena ovalare a margini regolari e del diametro di circa 10 mm, avascolare, con caratteri di benignità ma meritevole, comunque, di exeresi a scopo prudenziale.

Pertanto, in data 21/09/2017, in occasione dell'intervento per il posizionamento della protesi mammaria definitiva a sinistra, veniva rimosso il nodulo dubbio della mammella destra, l'analisi del quale deponeva per carcinoma infiltrante della mammella di 1,5 mm istotipo non speciale (ER: 85%, PgR: 3%, Ki-67: 10%, HER2/neu: score 2+, FISH: presenza di amplificazione).

Ancora una volta, essendo i margini di resezione chirurgica interessati da neoplasia *in situ*, in data 13/10/2017 veniva eseguita una mastectomia sottocutanea destra con ricostruzione plastica tramite protesi.

L'esame istologico definitivo confermava il quadro di carcinoma infiltrante, istotipo non speciale G2-G3, del diametro di 2 mm, nel contesto di un esteso quadro di carcinoma duttale *in situ*. I due linfonodi sentinella analizzati risultavano indenni da neoplasia. Si confermava l'istologia triplo positiva e lo stadio finale era pT1a (m) (2mm) pN0.

Alla successiva visita oncologica veniva ampiamente discusso con la paziente il nuovo programma terapeutico stabilito in sede multidisciplinare. Infatti, pur non essendoci la certezza che la neoplasia della mammella destra fosse di nuova insorgenza, non essendo comunque questa regredita sotto terapia endocrina con exemestane, si riteneva opportuno modificare la terapia ormonale in corso e sostituire l'exemestane con il tamoxifene. Inoltre, sebbene nelle linee guida nazionali e internazionali non ci sia indicazione assoluta al trattamento adiuvante con chemioterapia e trastuzumab in tumori di così piccole dimensioni per l'assenza di un beneficio documentato, si discuteva l'eventualità di effettuare un trattamento con paclitaxel e trastuzumab per 12 settimane, seguito da trastuzumab per un anno fino a completamento delle 18 somministrazioni, che la paziente aveva deciso di eseguire.

Pertanto, dal 12/12/2017 al 08/03/2018 venivano somministrati 12 cicli di paclitaxel 80 mg/m² e trastuzumab 2 mg/kg (dopo *loading dose* di 4 mg/kg) settimanali, terapia ben tollerata senza tossicità di grado >1. Dal 30/03/2018 al 15/01/2019 proseguiva trattamento anti-HER2 con trastuzumab 6 mg/kg ogni 21 giorni per 13 somministrazioni, e in data 03/04/2018 avviava tamoxifene 20 mg/die. A giugno 2019, in occasione di un'ecografia dell'addome di controllo, si evidenziava un'area ipoecogena periportale di circa 17 mm, di non univoca interpretazione. Una TC addome con mezzo di contrasto (mdc) di approfondimento confermava la presenza in S5 di una lesione focale sospetta di circa 15 mm.

Per ulteriore conferma diagnostica, eseguiva una RM addome che metteva in luce la presenza di almeno quattro lesioni focali solide localizzate all'VIII segmento (9 mm), due lesioni al V segmento (12 e 8 mm) e una al VI segmento (4-5 mm) epatico (**Figura 1**).

Gli esami ematici risultavano invece nei limiti della norma, compreso il marcatore CA 15.3 (30 U/mL). A completamento della stadiazione, veniva richiesta una PET *total body* (**Figura 2**), che metteva in evidenza un quadro diffuso di malattia. Nello specifico si evidenziavano:

- alcune adenopatie captanti il radiofarmaco lungo la catena mammaria interna sinistra;
- due lesioni ipercaptanti a livello epatico in corrispondenza del V e dell'VIII segmento (**Figura 3**);
- multiple lesioni osteolitiche captanti a carico dello sterno, dei somi di D9, D11 e L1, del sacro e del bacino bilateralmente;
- area di ipercaptazione lungo il bronco principale del polmone di destra.

Per la presenza di localizzazioni a livello del rachide, veniva eseguita una RM rachide e bacino che mostrava secondarismi (in assenza, tuttavia, di fratture patologiche) a livello:

- dell'ala iliaca di sinistra e di destra;
- della branca ileale sinistra;
- dei somi di D9, D12, L1, S1.

Per conferma diagnostica e considerando la diversa biologia delle due precedenti neoplasie primarie, la paziente veniva sottoposta ad ago-biopsia epatica ecoguidata che confermava la primitività mammaria, con profilo biologico di tipo luminale, HER2-negativo (ER: >90%, PgR: 45%, Ki-67: 30%, HER2: score 2+, FISH: assenza di amplificazione).

Trattamento

Siamo pertanto in presenza di una paziente giovane con recidiva epatica e ossea di carcinoma mammario luminale insorto in corso di terapia endocrina con tamoxifene da 18 mesi, pertanto con resistenza endocrina primaria e con presunta resistenza anche all'inibitore dell'aromatasi steroideo.

In considerazione della limitata estensione di malattia viscerale, della conservata funzionalità epatica e della paucisintomaticità scheletrica (presenza di algie scheletriche al rachide e al costato G1 non trattate), si proponeva terapia con fulvestrant e inibitore delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK) 4/6.

Pertanto, nel settembre 2019 veniva proposto trattamento sistemico di prima linea con abemaciclib al

Figura 1/ RM addome giugno 2019

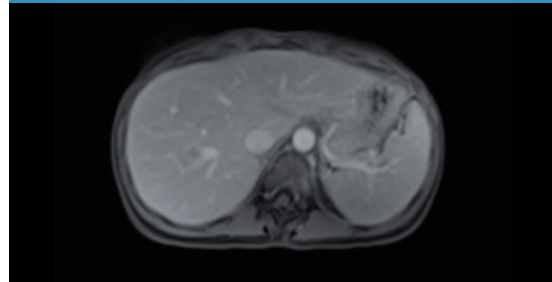


Figura 2/ PET total body 16/07/2019

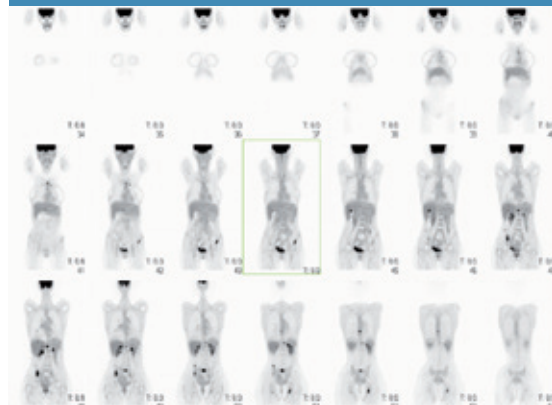
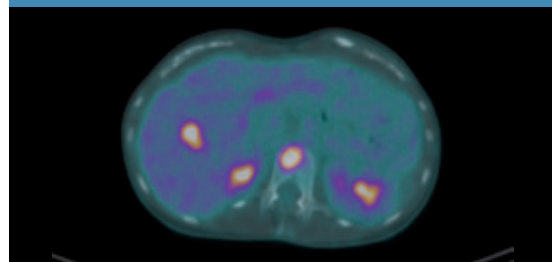


Figura 3/ PET basale 16/07/2019



dosaggio di 150 mg due volte/die, in associazione a fulvestrant 500 mg im, proseguendo leuprorelina 3,75 mg/mL (1 fl ogni 28 giorni).

Alla luce delle plurime localizzazioni ossee, previo controllo odontoiatrico, si avviava contestualmente trattamento con denosumab mensile.

Gli esami ematochimici all'avvio della terapia mostravano una conservata funzionalità epatica e renale, emocromo e calcemia nei limiti.

Il commento dell'esperto

Prima dell'introduzione degli inibitori delle CDK 4/6, pazienti con fattori prognostici sfavorevoli, quali resistenza endocrina primaria, giovane età e presenza di malattia viscerale, venivano spesso candidate a chemioterapia di prima linea. Ad oggi, il tempo alla chemioterapia mediano nelle pazienti in terapia con abemaciclib e fulvestrant è 50,2 mesi, in netto miglioramento rispetto ai 22,1 mesi del braccio standard. Il farmaco inoltre è generalmente ben tollerato e presenta un soddisfacente profilo di sicurezza.

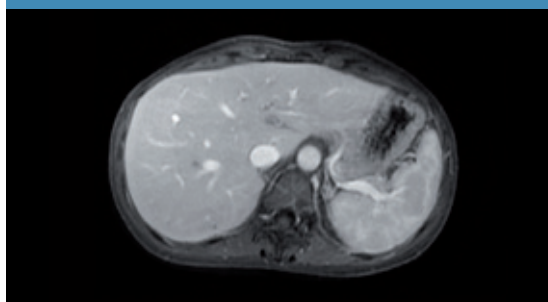
Follow-up

Abemaciclib, avviato il 05/09/2019, risultava ben tollerato con sporadica diarrea G1, *fatigue* G1, senza rilevante tossicità ematologica né alterazione degli indici di funzionalità epatica, e veniva pertanto assunto in maniera regolare senza richiedere sospensioni o riduzione del dosaggio. La paziente riferiva, già dopo le prime settimane di trattamento, regressione del dolore osseo al rachide e al costato.

A novembre del 2019 veniva eseguita una RM addome, una RM del rachide dorso-lombare e bacino e una TC torace, dalle quali emergeva una stabilità globale di malattia, a livello sia epatico sia osseo (rachide e bacino) sia polmonare.

Alla seconda rivalutazione a febbraio 2020, dopo cinque mesi di terapia, la RM addome mostrava una risposta parziale di malattia; infatti, si apprezzava un'iniziale riduzione dimensionale e di presa del contrasto di tutte le lesioni epatiche precedentemente evidenziate (S7 6 mm, S5 11 mm, S6 5mm) (Figura 4). Alla RM del rachide e del bacino, si evidenziava una diminuzione dell'*enhancement* patologico, a testimonianza di un ridotto carico neoplastico metabolicamente attivo, soprattutto dell'emisoma anteriore di L1 e di S1; a livello del bacino, a fronte di una stazionarietà dell'estensione anatomico-topografica, si documentava una riduzione del carico neoplastico. Infine, la TC del torace mostrava un quadro di stabilità dimensionale dei micronoduli polmonari e della lesione sternale; non più riconoscibili invece le adenopatie mediastiniche. Anche gli esami di rivalutazione eseguiti a giugno 2020 mostravano un quadro di risposta parziale epatica e polmonare e risposta metabolica a livello scheletrico. Infatti, la TC torace-addome con mdc non evidenziava più né le lesioni epatiche né i noduli polmonari, mentre la RM del bacino mostrava un'assenza di attività di malattia e presenza di fenomeni di tipo osteoaddensanti a livello delle note lesioni, associati a una stazionarietà delle

Figura 4/ RM addome febbraio 2020



lesioni a livello del rachide. Infine, si è assistito a una progressiva riduzione anche del marker neoplastico CA 15.3, fino a un valore di 22,3 U/mL all'ultimo controllo.

La paziente è tutt'oggi in ottime condizioni cliniche generali, riferisce una buona tolleranza alla terapia e prosegue invariato il programma terapeutico in atto.

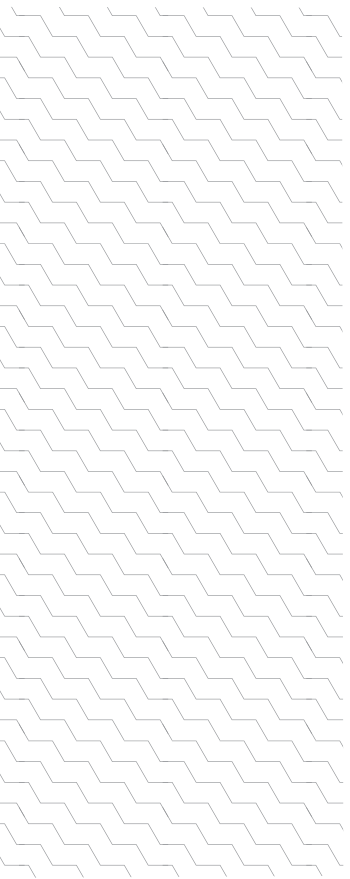
Take home messages

Abemaciclib, grazie alla sua estrema selettività e al profilo di sicurezza, è l'unico inibitore delle CDK 4/6 che può essere somministrato di continuo, inibendo costantemente lo stimolo neoplastico alla proliferazione cellulare. Inoltre, risulta nel complesso molto ben tollerato, eccetto per la diarrea che può essere controllata con opportune modifiche del regime alimentare, con l'assunzione di farmaci specifici o riducendo il dosaggio del farmaco. Inoltre, a differenza degli altri inibitori delle CDK 4/6, la neutropenia è un effetto collaterale più contenuto, facilmente controllabile tramite monitoraggi periodici dell'emocromo o con la riduzione della dose se necessario (1).

Pur non essendo disponibili confronti diretti, una *network analysis* ha dimostrato un vantaggio della combinazione anche nei confronti della chemioterapia in prima e seconda linea (2).

Bibliografia

1. Chong QY, et al. A unique CDK4/6 inhibitor: Current and future therapeutic strategies of abemaciclib. *Pharmacol Res* 2020; 156: 104686.
2. Giuliano M, et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1360–1369.



IL TRATTAMENTO del CARCINOMA MAMMARIO con ABEMACICLIB: ESPERIENZE di PRATICA CLINICA

VOLUME 1- A cura di Vincenzo Adamo, Valentina Guarneri

VOLUME 2- A cura di Michelino De Laurentiis, Sabino De Placido

VOLUME 3 - A cura di Lucia Del Mastro, Fabio Puglisi

L'introduzione nella pratica clinica degli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK) 4/6 ha profondamente modificato l'approccio al trattamento delle pazienti con carcinoma mammario metastatico con recettori ormonali positivi e HER2-negativo. Gli studi di fase III che hanno confrontato il trattamento con la combinazione inibitori delle CDK 4/6 + ormonoterapia vs ormonoterapia hanno mostrato un vantaggio clinicamente molto rilevante a favore dell'impiego di questi farmaci, portando a un cambiamento della pratica clinica, dove tale combinazione viene utilizzata come gold standard. La raccolta di casi clinici qui riportata è una esemplificazione delle diverse condizioni che si riscontrano nella pratica clinica e può essere utile per la gestione della paziente in termini di scelta del trattamento e per la gestione della tossicità in riferimento all'inibitore delle CDK 4/6 abemaciclib.

Con il contributo non condizionante di